Über Kondensationen

des

Isatins mit β-Phenylhydroxylamin

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der philosophischen Doktorwürde, vorgelegt einer hohen philosophischen Fakultät der Universität Basel

von

Ernst Stöcklin

aus Binningen.

BINNINGEN-BASEL
Buchdruckerei Binningen B. Wirz
1923.

Über Kondensationen

des

Isatins mit β-Phenylhydroxylamin

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der philosophischen Doktorwürde, vorgelegt
einer hohen philosophischen Fakultät der Universität Basel

von

Ernst Stöcklin

aus Binningen.

BINNINGEN-BASEL
Buchdruckerei Binningen B. Wirz
1923.

Genehmigt von der mathematisch - naturwissenschaftlichen Abteilung der philosophischen Fakultät auf Antrag der Herren Professoren Dr. *H. Rupe* und Dr. *F. Fichter.*

Basel, den 7. Dezember 1922.

Prof. Dr. *H. Hassinger,*
Dekan.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinen lieben Eltern gewidmet.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548816_0168

Einleitung.

Die typische Eigenschaft des β-Phenylhydroxylamins, sich in geeigneten Kondensationsmitteln mit Körpern mit enolartig gebundener OH-Gruppe unter Wasserabspaltung zu kondensieren, hat das erstere sozusagen zu einem Reagens auf Enolformen gemacht. Es war daher interessant, auf Isatin, dessen Tautomerie sich ja wie ein heterocyclisches Analogon zu einem der Enolbildung fähigen Körper verhält, β-Phenylhydroxylamin einwirken zu lassen. Durch optische Untersuchungen von Hartley und Dobbie[1]) ist zwar gerade die von Baeyer vertretene Beständigkeit der Lactimform des Isatins, die hier zur Reaktion mit β-Phenylhydroxylamin notwendige Enolform, bestritten worden. Da aber in meinem Falle nur Lösungen von Isatin zur Reaktion gebracht werden sollen und tautomere Körper in flüssiger oder gelöster Form meistens in allelotrope Gemische beider Formen übergehen, schien ein Erfolg doch nicht ausgeschlossen zu sein.

Theoretischer Teil.

Isatin, die eine Kondensationskomponente, stellte ich nach der allgemein anwendbaren Methode von Sandmeyer[2]) aus Chloralhydrat, Hydroxylamin und Anilin dar. Das nötige β-Phenylhydroxylamin verschaffte ich mir nach Bamberger[3]) aus Nitrobenzol durch Reduktion mit Zinkstaub. Die Kondensation der berechneten Mengen der beiden Komponenten wurde auf drei verschiedene Arten ausgeführt.

1. Durch Zusammenschmelzen der innig vermengten Stoffe.
2. In Eisessiglösung.
3. In absolutem Alkohol.

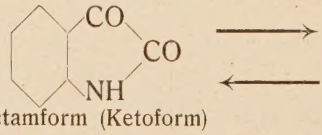
[1]) *Hartley* und *Dobbie*, Soc. 75. 640 (1899), siehe auch *Korcynsky, Marchlewski* B. 35. 4337 (1902).

[2]) *Sandmeyer*, Helv. II. 234 (1919).

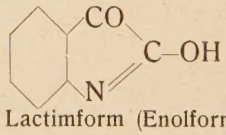
[3]) *Bamberger*, B. 27. 1347, 1548 (1894).

In allen drei Fällen erhielt ich denselben Körper vom Sm. 216°. Da die Synthese in absolutem, oder, wie sich später zeigte, auch in 96%igem Alkohol am schnellsten reine Produkte lieferte, wurden fernerhin die beiden andern Kondensationsmöglichkeiten zur Darstellung grösserer Mengen des Körpers fallen gelassen. Trotzdem möchte ich hauptsächlich auf die interessanten Erscheinungen bei der Schmelzmethode hinweisen.[1])

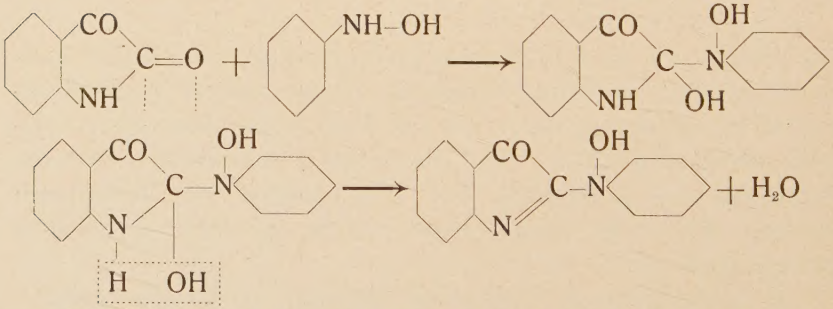
Unternimmt man die Kondensation in Alkohol oder Eisessig, so kann man öfters ein Reaktionszwischenprodukt beobachten, oder vermuten. Suspendiert man Isatin in einer zu seiner Lösung unzureichenden Menge heissen Alkohols und gibt dazu die berechnete Menge β-Phenylhydroxylamin, so geht bald alles Isatin in Lösung, wobei die rote Farbe der Lösung in schwarzrot übergeht. Diese Farbe besteht noch während längerem Kochen, um erst später unter Ausscheidung des Kondensationsproduktes sich wieder in gelbrot aufzuhellen. Die beträchtliche Reaktionswärme erhält das Kondensationsmittel während längerer Zeit ohne äusseren Wärmezufluß im Sieden. Vermutlich lagert sich β-Phenylhydroxylamin primär an Isatin und bildet intermediär ein gegenüber Isatin in Alkohol leicht lösliches Zwischenprodukt.



Lactamform (Ketoform)



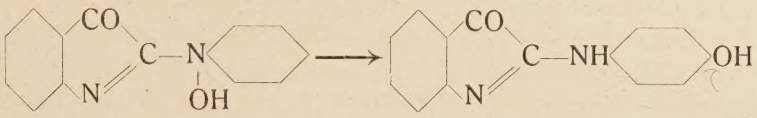
Lactimform (Enolform)



Leider ist es mir nie gelungen, das Zwischenprodukt zu fassen; denn durch rasches Abkühlen der schwarzroten Lösung, oder durch Ausfällen mit Wasser bekommt man nur harzige Schmieren, die letzten Endes schmierig bleiben, oder zum Teil in das beständige Endprodukt der Kondensation übergehen.

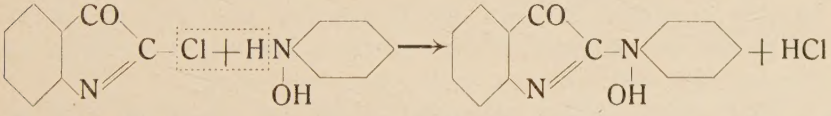
[1]) Vergleiche experimenteller Teil.

Beim Erwärmen, oder Stehenlassen mit verdünnter Natronlauge in der Kälte, zersetzt sich das Isatin-β-Phenylhydroxylamin, wobei man deutlich den Geruch von Nitrosobenzol und sogar von Isonitrilen wahrnimmt. Aus diesem Verhalten gegen Alkalien war auch eine zuerst vermutete und nicht unwahrscheinliche Umlagerung der Phenylhydroxylamin-OH-Gruppe in eine Para-Aminophenol-OH-Gruppe ausgeschlossen.



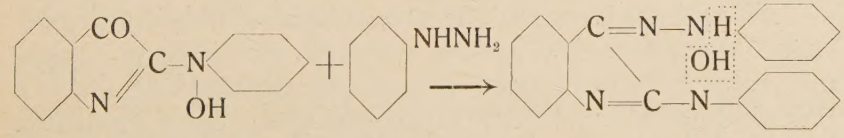
Konstitutionsbeweis für das Isatin-β-Phenylhydroxylamin.

Der einzige, aber genügende direkte Konstitutionsbeweis für die Formel des Isatin-β-Phenylhydroxylamins konnte durch eine Synthese desselben aus Isatin-Chlorid und β-Phenylhydroxylamin erbracht werden. Der Verlauf dieser Reaktion ist ein derartig heftiger, dass mitunter das innig vermischte Gemenge Isatin-Chlorid + β-Phenylhydroxylamin explosionsartig verpufft. In Benzolsuspension dagegen erhält man gefahrlos das gewünschte Kondensationsprodukt.



Sein Schmelzpunkt, sowie sein Mischungsschmelzpunkt mit dem zuerst dargestellten Körper ergab vollständige Identität mit dem aus Isatin erhaltenen Körper.

In der Absicht, ein Derivat des Osotriazols darzustellen, versuchte ich Isatin-β-Phenylhydroxylamin mit Phenylhydrazin, Hydrazin-Hydrat und Hydroxylamin zu kondensieren.



Doch ist es mir nie geglückt, ein entsprechendes Kondensationsprodukt darzustellen. Durch sterische Hinderung, oder wahrscheinlicher durch den stark positiven Charakter der angewandten Basen wurde jeweils der β-Phenylhydroxylaminrest abgespalten.

Als Endprodukt erhielt ich immer die bekannten Phenylhydrazone, Hydrazone, bezw. Oxime des Isatins. Die gleiche Erscheinung zeigte sich bei dem Versuch, Isatin-β-Phenylhydroxylamin mit Semicarbazid und Para-Aminophenol zu kondensieren. Auch hier wurde zugunsten des Isatin-Semicarbazons und des Isatin-para-Aminophenols der β-Phenylhydroxylaminrest abgespalten. Vergeblich wurde auch der umgekehrte Fall versucht, Isatin-Phenylhydrazon etc. mit β-Phenylhydroxylamin zu kondensieren.

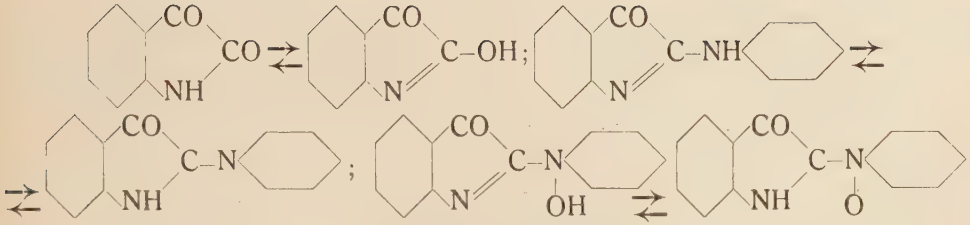
Reaktionen auf die OH-Gruppe des Isatin-β-Phenylhydroxylamins.

Darstellung eines Methylesters des Isatin-β-Phenylhydroxylamins mit Dimethylsulfat.

Seiner Alkaliempfindlichkeit wegen löste ich Isatin-β-Phenylhydroxylamin in Dimethylsulfat und gab dazu unter Umschütteln tropfenweise verdünnte Natronlauge. Es scheidet sich dabei ein orangeroter Körper vom Sm. 152° ab, während die Temperatur auf 50°—60° steigt. Dieser neue Körper zeigt die ähnlichen Löslichkeitsverhältnisse wie Isatin-β-Phenylhydroxylamin selbst, ist aber gegenüber Alkalien viel beständiger und lässt sich durch solche nur bei längerem Erwärmen zersetzen, wobei ebenfalls der Geruch nach Nitrosobenzol und Isonitrilen auftritt.

Bei einem zweiten Versuche erhielt ich unter den mir bekannten gleichen Bedingungen einen vollständig andern Körper von chokoladebrauner Farbe und einem Sm. von 181°, dessen Stickstoffbestimmung zwar vollkommen mit dem ersten Veresterungsprodukt übereinstimmte, dessen Löslichkeitsverhältnisse aber ganz andere waren. (Löslich in Äther, Benzol, Benzin etc., sehr leicht löslich in Alkohol.)

Am auffallendsten war die grosse Empfindlichkeit gegen Alkalien, welch letztere denselben schon bei gewöhnlicher Temperatur rasch zersetzten. Dabei zeigten sich allerdings die gleichen Erscheinungen wie bei der Alkalizersetzung des ersten Produktes. Den übereinstimmenden Analysenresultaten gemäss, vermutete ich die Möglichkeit einer Isomerie; ich nehme an, Isatin-β-Phenylhydroxylamin könnte wie seine Stammsubstanz, das Isatinanilid und Isatin, analoge Tautomerieverhältnisse zeigen.



Phenylhydroxylamin-Form. „Nitron-Form".

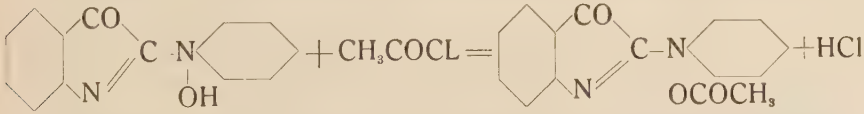
Je nachdem nun Isatin-β-Phenylhydroxylamin bei der Veresterung als Nitron oder als Hydroxylamin-Körper mit Dimethylsulfat reagiert, entstehen in der Folge zwei isomere Methylester, deren verschiedene Spaltbarkeit durch Alkalien mit dieser Annahme erklärt werden kann.

Sm. 152° (schwer spaltbar). Sm. 181° (leicht spaltbar).

Aus diesen Gründen wird deshalb der O-Ester zwischen dem Isatin-Radikal und dem β-Phenylhydroxylaminrest viel schwerer spaltbar sein, als der N-Ester, der infolge seiner doppelten Bindung an der Kupplungsstelle viel leichter angreifbar ist.

Diese gleich schwere Verseifbarkeit zeigt in vermehrtem Maße:

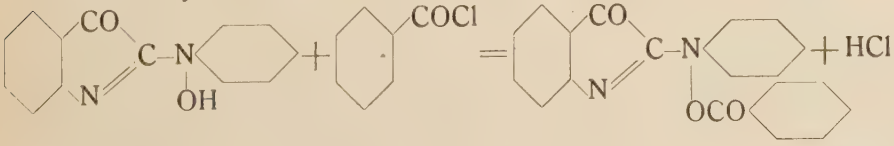
Der O-Acetylester,
dargestellt aus Isatin-β-Phenylhydroxylamin plus Acetylchlorid.



Es ist dies ein brauner, mehr oder weniger gut krystallisierter Körper, der in den gebräuchlichen organischen Solventien gut löslich ist und sich besonders gut aus Alkohol umkrystallisieren läßt. Er zeigt einen Sm. von 179°.

O-Benzoylester.

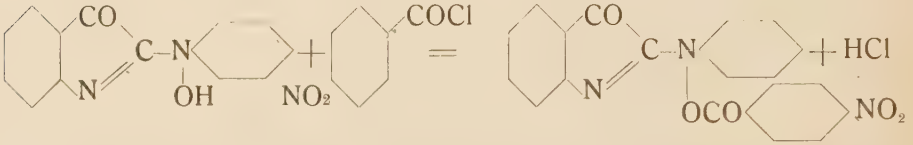
Er wird dargestellt aus Isatin-β-Phenylhydroxylamin plus Para-Nitro-Benzoylchlorid in Pyridinlösung.



Er stellt einen wunderbar in Nadeln krystallisierenden, gelben Körper vom Sm. von 196° dar. Aus heissem Alkohol ist er sehr gut umkrystallisierbar. In den übrigen organischen Lösungsmitteln ist er schwer bis unlöslich. Nur konzentrierte Alkalien vermögen ihn bei längerem Kochen zu spalten.

Para-Nitro-O-Benzoylester.

Dieser wird aus Isatin-β-Phenylhydroxylamin plus Para-Nitro-Benzoylchlorid in Pyridinlösung dargestellt.

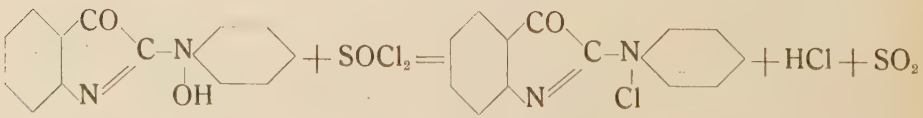


Dieser Ester zeigt ebenfalls sehr schöne Krystallisationsfähigkeit. Die blassgelben Nadeln haben einen Sm. von 131°. Auch dieses Kondensationsprodukt ist nur durch konzentrierteste Alkalien verseifbar.

Die drei zuletzt beschriebenen Ester sind nur mit Hilfe von Pyridin als Lösungs- und Kondensationsmittel darstellbar. In keinem der drei Fälle erhielt ich ein isomeres Derivat. Es scheint deshalb, als ob das größere Molekül der Kondensationskomponente die Reaktion nur in einer Richtung verlaufen lasse und zudem eine vermehrte Alkalibeständigkeit des Esters bedinge.

N-Chlorid des Isatin-β-Phenylhydroxylamins.

Vermischt man gut getrocknetes Isatin-β-Phenylhydroxylamin mit frisch destilliertem Thionylchlorid, so entweichen unter heftiger Reaktion Ströme von Salzsäure und Schwefeldioxyd. Aus dem harzigen Rückstand lassen sich durch Umkrystallisieren aus Alkohol braune Nadeln gewinnen. (Sm. 182°.) Qualitative und quantitative Analysen ergaben, wie auch zu erwarten war, einen Ersatz der OH-Gruppe gegen Chlor. Proben auf Schwefel zeigten fernerhin eine absolut negative Reaktion, sodass die Umsetzung eindeutig folgendermassen zu erklären ist:



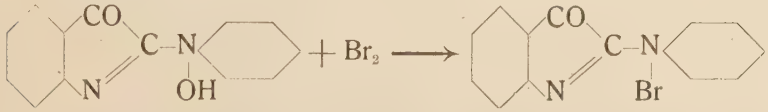
Von Rupe und Diehl ist nachgewiesen worden, dass bei dieser Reaktion das Chlor an den Stickstoff tritt. (Noch unveröffentlicht.)

Ein etwas komplizierterer Reaktionsverlauf scheint sich bei der Bildung des folgenden:

Bromid des Isatin-β-Phenylhydroxylamins

zu vollziehen.

Gibt man zu einer heissen alkoholischen Lösung von Isatin-β-Phenylhydroxylamin tropfenweise Brom, so wird unter stürmischem Aufschäumen ein feuerroter Körper in schönen Nadeln ausgeschieden. Dabei entweichen die bekannten stechenden Nebel von Bromwasserstoff. Der so entstandene Körper ist in allen Lösungsmitteln ziemlich schwer löslich und schmilzt bei 224°. Sowohl Analyse als auch sein chemisches Verhalten ergaben ein Analogon zum schon beschriebenen Chlorid.

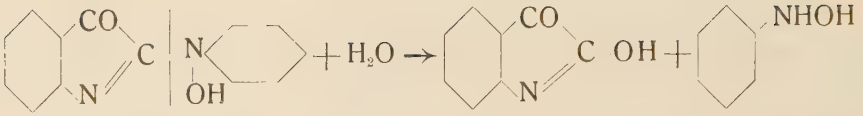


Obgleich die Analyse auf ein obiges Bromderivat stimmt, halte ich doch diese Formel als unsicher und nicht bewiesen.

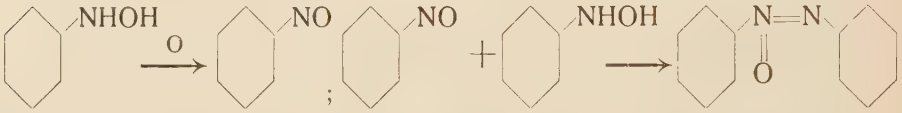
Alkalispaltung des Isatin-β-Phenylhydroxylamins.

Die Bedeutung, welche das Verhalten der bis jetzt dargestellten Körper gegen Alkalien für deren Konstitutionsbeweis hat, bewog mich, die Spaltprodukte des Isatin-β-Phenylhydroxylamins genau zu studieren. Erwärmt man diesen Körper auf dem Wasserbade mit verdünnter Natronlauge, so entsteht bei ca. 40° einige Momente eine kirschrote Lösung, die aber bald darauf unter starker Trübung beginnt, sich bis gelb aufzuhellen. In der Kälte scheidet sich diese Trübung in blaßgelben, amorphen Flocken aus, die abfiltriert und aus Alkohol umkrystallisiert, sich als Azoxybenzol (Sm. 36°) kennzeichnen. Durch Ansäuern des klaren Filtrats mit Salzsäure krystallisieren nach einigen Stunden schöne rote Nadeln von Isatin (Sm. 199°) aus. Der ganze Spaltungsprozeß verläuft also folgendermaßen:

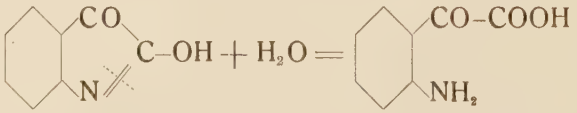
1. Verseifung des Isatin-β-Phenylhydroxylamins zu Isatin und β-Phenylhydroxylamin.

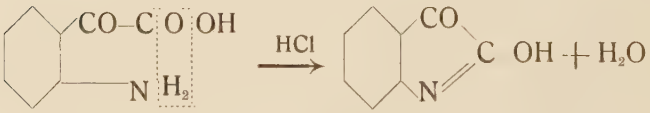


2. Autoxydation und Kondensation des Phenylhydroxylamins zu Azoxybenzol. Vielleicht handelt es sich hier um eine vorübergehende Reduktion des Isatin-β-Phenylhydroxylamins zu einer leicht oxydierbaren Leukoverbindung und Kondensation des entstandenen Nitroso-Benzols mit unverändertem β-Phenylhydroxylamin zu Azoxybenzol.



3. Aufspaltung des Isatins durch Alkali zu Isatinsäure, welche durch Ansäuern in ihr Lactim, das Isatin, übergeht.

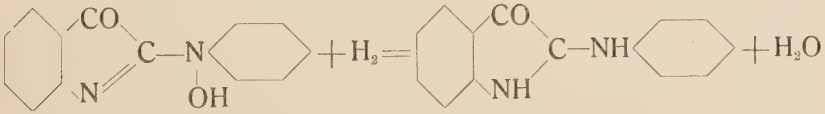




Reduktion des Isatin-β-Phenylhydroxylamins.

Kocht man eine heisse, mit wenig Eisessig versetzte alkoholische Lösung des Isatin-β-Phenylhydroxylamins kurze Zeit mit Zinkstaub auf, so verschwindet bald die rote Farbe. Vom $Zn(OH)_2$-Schlamm getrennt, kann aus dem Filtrat durch Ausfällen mit Wasser ein in schönen Nadeln krystallisierender, weißer Körper gewonnen werden, der bei 170° schmilzt. Es handelt sich hier also um eine Reduktion, wie und wo aber die Reduktionseinwirkung stattgefunden hatte, konnte aus diesen Beobachtungen nicht sicher gesagt werden. Im Isatin-β-Phenylhydroxylamin-Molekül sind drei angreifbare Stellen vorhanden: die =NOH-Gruppe, die Doppelbindung zwischen dem Heterostickstoff und dem C-Atom und die Ketogruppe. Die Reaktion muss also in einer der drei Richtungen, oder in irgend einer Kombination dieser Möglichkeiten nebeneinander oder

miteinander verlaufen sein. Um dieses aufzuklären, kondensierte ich das Reduktionsprodukt mit einer überschüssigen Menge von Semicarbazid. Auf diese Weise gelang es mir, ein schön krystallisiertes Semicarbazon des Reduktionskörpers zu bekommen. Dieser Körper stellt ein in langen, gelben Nadeln krystallisierendes Produkt dar. Seine Analyse zeigt im Vergleich zu der des Reduktionskörpers eine Vergrößerung des Moleküls um eine Semicarbazongruppe. Darnach muss also die Ketogruppe noch vorhanden gewesen sein. Diese Semicarbazonbildung war für mich eine sehr wertvolle und interessante Tatsache, war es mir doch, wie schon früher beschrieben, unmöglich, aus dem Isatin-β-Phenylhydroxylamin ohne Abspaltung des Phenylhydroxylaminrestes ein entsprechendes Semicarbazon zu erhalten. Der reduzierende Eingriff muss also sehr wahrscheinlich auf die NOH-Gruppe eingewirkt haben. Diese ist es sicherlich, welche eine Kondensation des Isatin-β-Phenylhydroxylamins mit Semicarbazid verhindert (d. h. der Phenylhydroxylaminrest wird leicht abgespalten). Dass die Reduktion nicht nur die OH-Gruppe eliminiert, sondern auch die Doppelbindung abgesättigt haben muss, läßt sich aus folgenden Überlegungen leicht ableiten. Ersatz der OH-Gruppe durch ein H-Atom führt zu dem schon bekannten Isatin-α-Anilid.[1])



Sm. = 126°.

Dieses wird entweder mit Hilfe der Sandmeyer'schen Indigosynthese, oder einfacher durch Kondensation von Indoxylsäure mit Nitrosobenzol dargestellt. Es stellt einen bei 126° schmelzenden Körper dar, der in zwei isolierbaren desmotropen Modifikationen beständig ist. Beide Formen zeigen denselben Schmelzpunkt von 126°. Die Lactamform krystallisiert in gelbbraunen Blättchen, die Lactimform dagegen in violetten Prismen. Mit verdünnter Salzsäure werden beide leicht in Isatin und Anilin gespalten.

[1]) *Pummerer,* B. 42, 4269 (1909).
Pummerer, B, 43, 1376 (1910).
Pummerer, B. 44, 338, 810 (1911).

Absättigung der Doppelbindung und gleichzeitige Reduktion der OH-Gruppe führt zu dem ebenfalls bekannten Anilid des Pseudoindoxyls. [1])

Sm. = 115—116°.

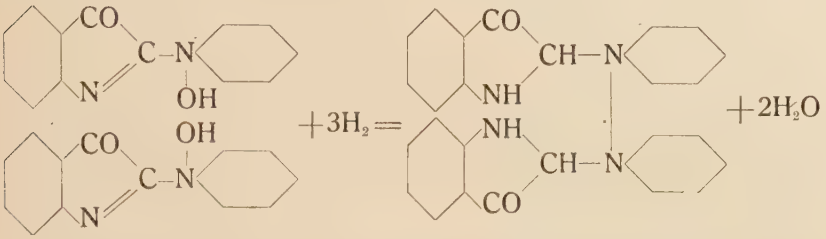
Diese Leukoverbindung entsteht aus dem oben beschriebenen Isatin-Anilid durch Verküpung mit hydroschwefliger Säure. Aus der Küpe wird der Reduktionskörper mit Bicarbonat gefällt und unter peinlichstem Luftausschluss isoliert. Das Anilid des Pseudoindoxyls krystallisiert in hellzitronengelben Prismen und ist auch in trockenem Zustand gegen oxydative Einflüsse äusserst empfindlich, sodass es sich an der Luft bald verändert. Seine Luftbeständigkeit ist bedeutend geringer, als die der Indigoküpe. Mit Säuren ist es zu manchen Umsetzungen befähigt. So entsteht mit diesen in wechselndem Betrage nebeneinander Indigorot-2-Anil und Indigo. Der von mir dargestellte Körper zeigt absolut keine ähnlichen Eigenschaften. Im Gegenteil, er geht sogar mit starken Säuren, wie konz. Salzsäure und 50%ige Schwefelsäure, in Lösung, wobei kaum eine schwache Rosafärbung auftritt. Er entwickelt also deutlich basische Eigenschaften. Dahingegen zeigt der von Pummerer dargestellte Leukokörper ausgesprochen saure Reaktion. Mit verdünnter Natronlauge bildet er leicht eine farblose Lösung, was das von mir erhaltene Reduktionsprodukt nicht tut. In den gebräuchlichen Solventien, ausser Petroläther ist das Pummerer'sche Derivat leicht löslich, während das von mir dargestellte Vergleichsprodukt nur in heißem Alkohol und Eisessig gut löslich ist. In kaltem Benzol, Äther etc. ist es nahezu unlöslich.

Mein Reduktionskörper zeigt also mit diesen beiden möglichen Reduktionskörpern nicht die entfernteste Übereinstimmigkeit. Dass aber trotzdem sowohl die OH-Gruppe, wie auch die Doppelbindung reduziert worden ist, dafür spricht die Analyse und auch die Bildung eines Nitrosamins. Da die oben zitierten Reduktionsprodukte [2]) von Schmid und Diehl keine Nitrosamine liefern, ist

[1]) *Pummerer* und *Göttler*, B. 43, 1376 (1910).
[2]) *Rupe* und *Diehl*, Helvet. IV. 394 (1921).
Rupe und *Schmid*, Helv. V. 778 (1921).

die Stellung der Nitrosogruppe in meinem Reduktionsprodukte mit ziemlicher Sicherheit am heterocyclischen N-Atom des Isatinrestes zu suchen.

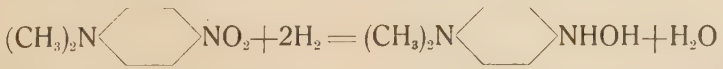
Ich nahm weiter an, es könne ein dimolekularer Körper mit folgender Formel vorliegen:



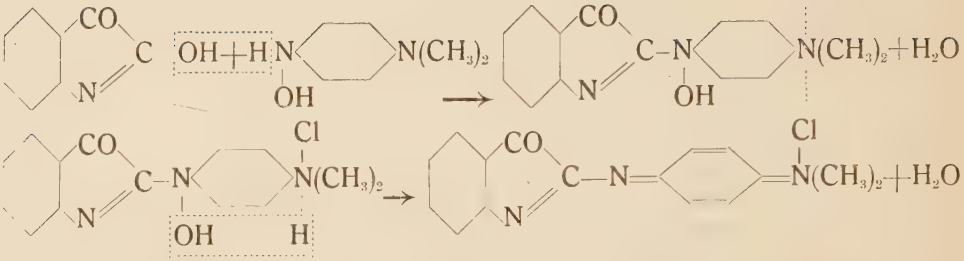
Indessen zeigte eine Molekulargewichtsbestimmung auf das genaueste, dass dem Reduktionskörper die einfache Molekularformel zukommt. Vorläufig lässt sich also nicht feststellen, worauf diese Unstimmigkeit beruht. Doch werden diese Untersuchungen weiter fortgesetzt werden.

Versuche zur Darstellung von Isatin-β-Phenylhydroxylamin-Farbstoffen.

Da leider die nur sehr schwach ausgeprägte saure Eigenschaft der N-OH-Gruppe des Isatin-β-Phenylhydroxylamins alle Hoffnungen auf eine Verwendung dieses Körpers als Farbstoff verwarf, versuchte ich durch Kondensationen von Isatin mit β-Phenylhydroxylaminderivaten auxochrome Gruppen in das Molekül zu bringen. Am naheliegendsten und am verheißungsvollsten war für mich die Kondensation von Isatin mit einem noch darzustellenden Para-Hydroxylamino-Dimethylanilin. Die Darstellung dieses Körpers versuchte ich durch Reduktion des entsprechenden Para-Nitro-Dimethylanilins.



Durch Salzsäureanlagerung an das Kondensationsprodukt und nachherige Wasserabspaltung hoffte ich einen chinoïden Kern zu erhalten, um mir auf diese Weise alle Bedingungen für einen Farbstoff zu sichern.



Alle diese Versuche scheiterten an der Unmöglichkeit, p-Nitro-Dimethylanilin zu p-Hydroxylamino-Dimethylanilin zu reduzieren. Zu diesem Zwecke wurden vergeblich folgende Methoden angewendet:

Zn-Staub + Wasser [1])
Zn-Staub + Wasser + NH_4Cl
Aluminiumamalgam [2])
Zn-Amalgam + $Al_2(SO_4)_3$ [3])
$NH_3 + H_2S$ [4])
Emulsionsmethode mit NaHS [5])

Eine Reduktionswirkung konnte in den meisten Fällen erzielt werden, doch konnte das Zwischenprodukt, das Hydroxylaminderivat nie gefaßt werden. Aus den schon dargestellten β-Phenylhydroxylaminkörpern ist deutlich ersichtlich, dass als Bedingung zu deren Darstellung ein gewisses Übergewicht von negativen Substituenten am Kern vorhanden sein muss.

Diese Bedingung ist beim Para-Nitro-Dimethylanilin nicht genügend erfüllt, welche Annahme durch viele Reduktionen von Nitrokörpern durch Cohen and Candlish [6]) bestätigt wird.

Durch Kondensation von Meta-Dinitro-β-Phenylhydroxylamin [7]) mit Isatin erhielt ich einen dunkelroten, schmierigen Körper, der nie in analysenfähigem Zustand erhalten werden konnte.

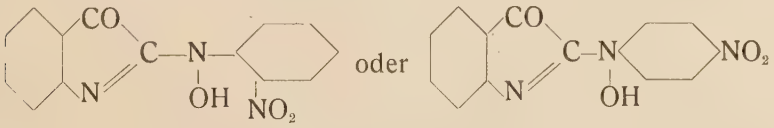
Nitro-Derivate des Isatin-β-Phenylhydroxylamins.

Zur Aufklärung der eigentümlichen Löslichkeit des Isatin-β-Phenylhydroxylamins in konz. Salpetersäure behandelte ich eine

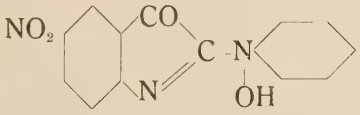
[1]) *Bamberger*, B. 27, 1347 etc. (1894).
[2]) *Wislicenius*, B. 29, 494 (1896).
[3]) *Willstätter* und *Kubli*, B. 41, 1936 (1908).
[4]) *Cohen* and *Dakin*, Soc. 81, 26 (1902).
[5]) *Cohen* and *Candlish*, Soc. 87, Transact. II, 1257 (1905).
[6]) *Cohen* and *Candlish*, Soc. 87, Transact. II, 1257 (1905).
[7]) *Cohen* and *Candlish*, Soc. 81, Transact. 26 (1902).

größere Menge dieses Körpers mit kalter Salpetersäure. Dabei beobachtete ich nach einiger Zeit schwache Temperaturerhöhung, währenddem sich ein bronzefarbiger Körper (Sm. 227°) in glänzenden Blättchen abschied. Die Analyse dieses Körpers ergab eine Vergrößerung des Isatin-β-Phenylhydroxylamin-Moleküls um eine NO_2-Gruppe. Darnach haben wir es also mit einem Nitrokörper zu tun. Dieses Resultat war für mich sehr überraschend, hielt ich doch unter diesen Bedingungen eine Nitrierung für ausgeschlossen und erwartete daher eher ein Oxydationsprodukt. Dieser Nitrokörper ist in allen organischen Lösungsmitteln schwer löslich und lässt sich nur aus viel siedendem Alkohol gut umkrystallisieren. Ganz auffallend war hingegen die glatte Löslichkeit in Alkalien, mit welchen er mit dunkelroter Farbe in Lösung geht. Die anfangs klare Lösung geht aber nach kurzer Zeit unter starker Trübung in Zersetzung über. Mit warmen Alkalien tritt diese schon nach einigen Sekunden ein. Zum Verständnis dieser Eigenschaft musste ich vor allem die Stellung der Nitro-Gruppe im Molekül nachweisen. Auf den ersten Blick schien diese Aufgabe keine leichte zu sein, war es doch möglich, dass die Nitro-Gruppe am Isatinrest oder am Phenylhydroxylaminrest haften konnte.

Fall 1. Geschieht die Nitrierung am Phenylhydroxylaminrest, so ist Ortho- oder Para-Substitution wahrscheinlich:



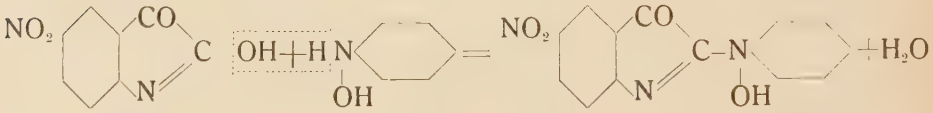
Fall 2. Vollzieht sich die Nitrierung am Isatinkern, so ist Parastellung zum Hetero-N zu erwarten, wie es auch beim Nitro-Isatin der Fall ist.



Hingegen wäre bei dieser Substitution die Erklärung der Alkalilöslichkeit eine viel kompliziertere, denn es sei noch einmal darauf hingewiesen, dass das β-Phenylhydroxylaminderivat nur unter Zersetzung sich in warmer Alkalilauge löst. Diese Eigenschaft kann nur mit der Bildung einer Pseudosäure, d. h. Wanderung

eines H-Atoms erklärt werden, welche im Falle 2 nach den heutigen Erfahrungen kaum anzunehmen war.[1])

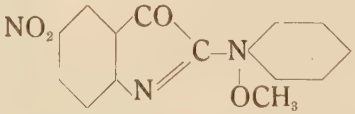
Und doch hat sich der unerwartete Fall als richtig erwiesen. Durch Kondensation von Nitro-Isatin[2]) mit β-Phenylhydroxylamin konnte ich einen Körper darstellen, der durch sein Aussehen, seine Löslichkeitsverhältnisse, seine Analyse, seinen Schmelzpunkt und Mischungsschmelzpunkt mit dem erstdargestellten Nitrokörper, sich als identisch mit demselben erwies.



Neben der eindeutigen Ortsbestimmung war also noch eine zweite Synthese gefunden worden. Diese zweite Darstellung erwies sich gegenüber der ersten Methode als bedeutend praktischer. Sie führt viel rascher zu reinen Produkten, sodass für alle weiteren Zwecke nur noch diese angewendet wurde.

Darstellung von Estern des Para-Nitro-Isatin-β-Phenyl-hydroxylamins.

Durch Lösen des Para-Nitrokörpers in Dimethylsulfat und vorsichtiges Zugeben von verdünnter Natronlauge erhält man einen prächtig orangegelben *O-Methylester.*



Sm. 213°.

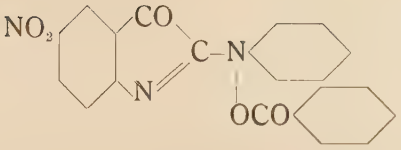
Er ist in den meisten organischen Lösungsmitteln schwer löslich, unlöslich in verdünnten Alkalien, doch gut umkrystallisierbar aus siedendem Alkohol.

In Pyridinsuspension mit Benzoylchlorid versetzt, bekommt man aus Para-Nitro-Isatin-β-Phenylhydroxylamin einen aus siedendem Alkohol in grünlichgelben, feinen, filzigen Nadeln krystallisierenden *O-Benzoylester.*

---

[1]) *Hantzsch*, B. 38, 1000 (1905); B. 33, 2913 (1900); B. 39, 3149 (1906); B. 39, 3080 (1906).

[2]) *Baeyer*, B. 12. I., 1312 (1879)



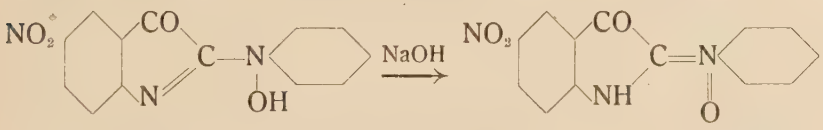
Sm. 203°.

Ausser in Alkohol ist dieser Ester in den organischen Lösungsmitteln schwer löslich.

Die ausserordentliche Beständigkeit dieser beiden Nitroester gegen Alkalien (erst durch längeres Kochen mit konz. Natronlauge verseifbar) lässt wiederum auf eine normale Konstitution derselben schliessen.

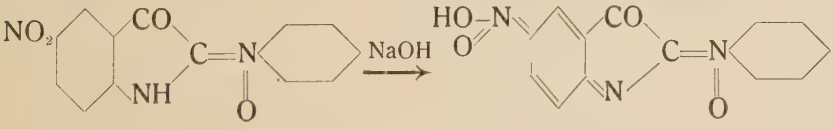
Alkalilöslichkeit des Para-Nitro-Isatin-β-Phenylhydroxylamins.

Betrachten wir die Tatsache, dass eine Alkalilösung von Para-Nitro-Isatin-β-Phenylhydroxylamin sich schon bei gewöhnlicher Temperatur nach kurzer Zeit in Azoxybenzol und Nitro-Isatin zersetzt, so müssen wir in der alkalischen Lösung nach den bis jetzt gemachten Erfahrungen auf eine doppelte Bindung zwischen dem Isatin-Radikal und dem β-Phenylhydroxylaminrest schliessen.

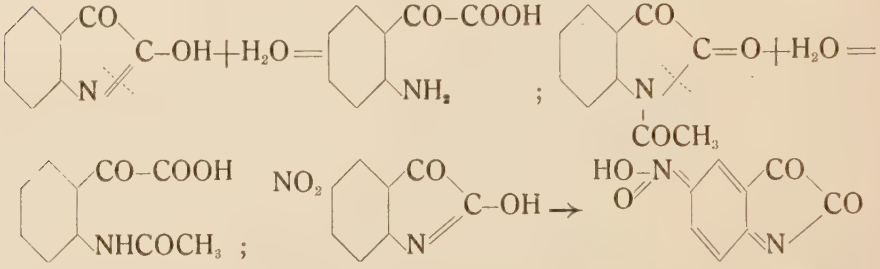


Dies wäre also wiederum die Wanderung des Phenylhydroxylamin-H nach dem heterocyclischen N-Atom des Isatinkerns (von der Lactimform in die Lactamform). Nach den Arbeiten von Hantzsch über Pseudosäuren müssen wir, um die grosse Farbvertiefung der Alkalilösung zu erklären, eine weitere Wanderung des typischen H-Atoms von der Lactamform an die paraständige Nitrogruppe annehmen, sodass wir also zum Schlusse eine wirkliche Pseudosäure, bestehend aus einer chinoïden Substanz, verbunden mit einem Nitronkörper, vor uns hätten.

Wir haben es also mit einer eigentümlichen Fernewirkung zu tun, welche die Nitrogruppe auf die N-OH-Gruppe ausübt.



Dass dieser Körper nicht von grosser Beständigkeit sein kann, ist leicht begreiflich. Trotzdem können wir aber aus seiner Existenz und seinen Eigenschaften manchen Schluss ziehen. Ganz unglaublich und einzig dastehend kommt uns ja diese Wanderung eines Wasserstoffatoms über zehn Kohlenstoff-, Sauerstoff- und Stickstoffatome hinweg, vor. Doch ist diese Möglichkeit unter den vorhandenen Bedingungen vollkommen gegeben.[1]) In der Literatur ist unter andern Eigenschaften des Para-Nitro-Isatins auch die Farbbeständigkeit seiner tiefroten alkalischen Lösung in der Hitze beschrieben, während sich unter den gleichen Einflüssen alle andern Isatinderivate aufhellen, d. h. sich aufspalten und in Isatinsäure bezw. ihre Derivate übergehen.



Die Anomalie kann vollständig mit der Annahme dieser Pseudosäure erklärt werden.

Bei dieser Valenzverschiebung ist eine Aufspaltung in eine Nitro-Isatinsäure unmöglich. Versuche zur Darstellung eines Silbersalzes dieser Para-Nitro-Isatin-β-Phenylhydroxylamin-Pseudosäure durch Lösen derselben in Ammoniak und Versetzen mit Silbernitrat ergaben uneinheitliche, rote bis schwarze, lichtempfindliche, silberhaltige Produkte, die mit Jodmethyl unter gewöhnlichem oder erhöhtem Druck umgesetzt, wohl Silberjodid, aber keinen fassbaren Nitronester lieferten. Durch ca. 15%ige Natronlauge gelingt es manchmal, ein in Wasser leicht lösliches, an der Luft zerfliessendes Natriumsalz der Pseudosäure auszufällen, das aber nie alkalifrei dargestellt werden konnte. Beim Kochen des auf Tontellerscherben getrockneten Natriumsalzes in absolut aetherischer Lösung mit Jodmethyl erhielt ich einmal in geringer Menge einen bei 95° schmelzenden grüngelben, unbeständigen Körper, der, über seinen Schmelzpunkt erhitzt, wieder fest wird, um über 200° unter starker

[1]) loc. cit. S. 7.

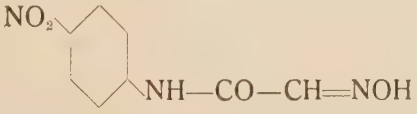
Zersetzung zusammenzusintern. Vielleicht handelt es sich hier um eine Retro-Umlagerung des Nitronesters über den N-Ester in den normalen O-Methylester.

Um diese Erscheinungen vollends aufzuklären, versuchte ich die Darstellung von Meta-Nitro-Isatin. Durch Vergleich der Alkalilöslichkeit des Kondensationsproduktes β-Phenylhydroxylamin plus Meta-Nitro-Isatin mit derjenigen des Para-Nitro-Isatin-β-Phenylhydroxylamins hoffte ich den endgültigen Beweis der chinoïden Struktur der Pseudosäure zu bringen. Abgesehen von den Theorien über die Möglichkeiten einer metachinoïden Bindung, müsste das Meta-Nitro-Isatin-β-Phenylhydroxylamin in Alkalien unlöslich oder doch wenigstens nur, wie Isatin-β-Phenylhydroxylamin, sehr schwach löslich sein.

Versuch der Synthese des Meta-Nitro- und Para-Nitro-Isatins nach Sandmeyer.[1])

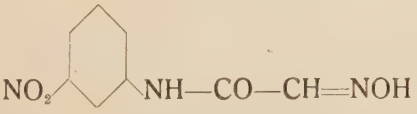
Aus Meta-Nitroanilin bezw. Para-Nitroanilin, Chloralhydrat und der Raschig'schen Hydroxylaminlösung bekommt man analog der Isatindarstellung mit Leichtigkeit das erste Zwischenprodukt, das:

Para-Nitro-Isonitroso-Acetanilid (Sm. 184°),



einem hellgelben, schön krystallisierten Körper, der in Alkohol, Eisessig, Alkalien sehr leicht, in Aether und Wasser dagegen unlöslich ist, bezw. das:

Meta-Nitro-Isonitroso-Acetanilid (Sm. 172°),

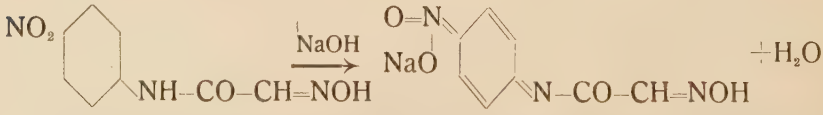


einem weissgelben, schön krystallisierten Körper, der die gleichen Löslichkeitsverhältnisse zeigt, wie sein Paraderivat.

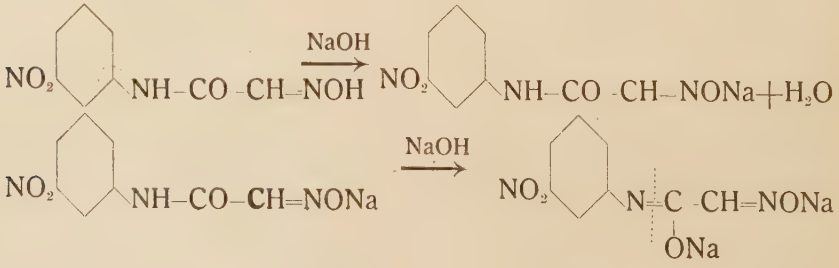
[1]) *Sandmeyer,* Helv. II, 234 (1919).

Trotz allen aufs sorgfältigste angestellten Versuchen konnten jedoch diese beiden Isonitroso-Acetanilide nicht zu den entsprechenden Isatinderivaten kondensiert werden. Schon Sandmeyer muss wahrscheinlich diese Unmöglichkeit eingesehen haben, sonst hätte er nicht diese doch das grösste Interesse bietenden Nitro-Isatine unerwähnt und unbeschrieben gelassen. Der durch die Nitrogruppe stark geschwächte basische Charakter der Aminogruppe muss offenbar den Ringschluss verhindern.

Eine sehr interessante Eigenschaft dieser beiden Isonitroso-Nitro-Acetanilide, die mit der eigentümlichen Alkalilöslichkeit des Para-Nitro-Isatin-β-Phenylhydroxylamins in engem Zusammenhange steht, konnte diesen beiden Körpern dennoch abgewonnen werden. Es sind dies die total verschiedenen Lösungsfarben dieser beiden Derivate in verdünnten Alkalien. Während sich Meta-Nitro-Isonitroso-Acetanilid in solchen mit hellgelber Farbe löst, die erst nach längerem Kochen dunkler wird, bildet Para-Nitro-Isonitroso-Acetanilid mit diesen sofort eine tief dunkelrote Lösung, die sich auch durch längeres Erwärmen nicht verändern lässt. Da nur das Paraderivat wegen seiner zum Para-Nitro-Isatin und Para-Nitro-Isatin-β-Phenylhydroxylamin analogen Konstitution zu einer chinoïden Umlagerung befähigt ist, d. h. eine Pseudosäure bilden kann, ist diese Eigenschaft dem Metaderivat entsprechend seiner Meta-Struktur unmöglich.



Die gelbe Alkalilösung des Meta-Nitro-Isonitroso-Acetanilids ist darnach lediglich als die Lösung eines Oximsalzes zu betrachten, vielleicht aber auch noch als eines Enolsalzes des Meta-Nitro-Isonitroso-Acetanilids.



Als solches muss es sich an der —N=C—ONa Doppelbindung spalten lassen, welche Erklärung vielleicht der Farbänderung der Alkalilösung beim Erhitzen gegeben werden kann.

Zweiter Versuch der Darstellung durch Nitrierung des Isatins.

Analog wie es gelingt, Anilin in Gegenwart von viel konz. Schwefelsäure zum Meta-Nitro-Anilin zu nitrieren, versuchte ich die Meta-Nitrierung des Isatins. Baeyer verwendet zur Darstellung von Para-Nitro-Isatin festes Kaliumnitrat und Schwefelsäure.[1]) Zum ähnlichen Zwecke verwendete ich eine Lösung von Isatin in einem grossen Schwefelsäureüberschuss und gab unter Eiskühlung dazu die berechnete Menge wässeriger Salpetersäure (d = 1,5). Als Endprodukt dieser Nitrierung erhielt ich ein hellgelbes Pulver (Para-Nitro-Isatin ist dunkelgelb) vom Schmelzpunkt von 244°, dessen Analyse ebenfalls eine Vergrösserung des Moleküls um eine Nitrogruppe zeigte. Die Löslichkeitsverhältnisse sind die gleichen wie diejenigen des Para-Nitro-Isatins; doch zeigt der Schmelzpunkt gegenüber dem letzteren eine derart grosse Abweichung (Sm. p-Nitro-Isatin = 226°) und der Mischungsschmelzpunkt mit Para-Nitro-Isatin eine solch starke Depression, dass wir es unzweifelhaft mit einem neuen Nitroprodukt des Isatins zu tun haben.

Darstellung eines Meta-Nitro-Isatin-β-Phenylhydroxylamins.

Durch Kondensation des obigen Meta-Nitro-Isatins mit β-Phenylhydroxylamin in Alkohol gelangt man zu einem Körper (Sm. = 224°—227°), der in den äussern Eigenschaften dem Para-Nitro-Isatin-β-Phenylhydroxylamin täuschend ähnlich sieht. Seine Schwerlöslichkeit in allen organischen Lösungsmitteln und die Möglichkeit, ihn aus Alkohol umkrystallisieren zu können, entspricht vollkommen dem Paraderivat. Dass aber seine Löslichkeit in Alkalien fast ebenso ausgeprägt war, überraschte mich am meisten.

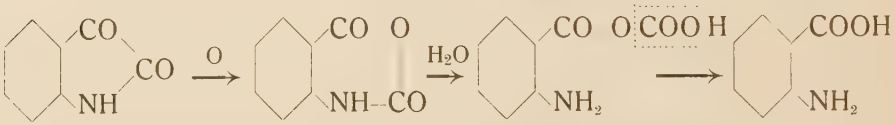
Einzig der schwach hellere Farbton der alkalischen Lösung sowie die grosse Mischungsschmelzpunktdepression liessen ein

[1]) *Baeyer*, B. 12. I., 1312 (1879).

Isomeres erwarten. Mit diesen Tatsachen war daher eine Beweisführung unmöglich. Um Klarheit in die verwickelte Sache zu bringen, musste zuerst ein vollständiger Konstitutionsbeweis der beiden Nitro-Isatine erbracht werden, ist dieser doch sogar von dem längst bekannten Baeyer'schen Para-Nitro-Isatin bis jetzt nicht direkt ausgeführt worden.

Konstitutionsbeweis durch Abbau der Nitro-Isatine.

Einen Weg, um Isatin in die mit diesem in genetischem Zusammenhange stehende Anthranilsäure überzuführen, hat uns Kolbe[1]) mit seiner Arbeit über Isatosäuren gezeigt.



Ist es möglich, die beiden isomeren Nitro-Isatine in zwei isomere Nitro-Anthranilsäuren überzuführen, so ist damit der Konstitutionsbeweis gefunden. Die Oxydation dieser beiden Körper in essigsaurer Lösung mit Chromsäureanhydrid führt oft mit heftigen Reaktionserscheinungen glatt zu den entsprechenden Nitro-Isatosäuren, zwei gelb gefärbten Körpern, die in Alkalien wenig, in Alkohol schwer und in Aether, Benzol, Benzin etc. unlöslich sind.

Die Para-Nitro-Isatosäure wurde zuerst von Kolbe[1]) durch Nitrierung der Isatosäure dargestellt. Ihr Konstitutionsbeweis wurde durch Abbau derselben in Para-Nitro-Anthranilsäure (Sm. = 263°) und Diazotierung und Verkochen der letzteren in Para-Nitro-Salicylsäure (Sm. = 228°) erbracht. Dass die Para-Nitro-Isatosäure wegen starker Zersetzung keinen scharf charakterisierten Schmelzpunkt liefert, ist auch aus der Abhandlung von Kolbe ersichtlich (Sm. = 220°—230°). Da fast alle von mir dargestellten Präparate nur unter starker Zersetzung in den Schmelzfluss übergehen, habe ich ihre Schmelzpunkte, um einigermassen charakterisierte Resultate zu bekommen, durch relativ rasches Erhitzen der Substanzen bestimmt. Daher weicht vielleicht der Schmelzpunkt der von mir aus Para-Nitro-Isatin dargestellten Nitro-Isatosäure

[1]) *Kolbe J.* pr. 30, 84—86, 477 und folgende (1884).

(Sm. = 240°—243°) von demjenigen Kolbes ab. Eine weitere Differenz in den beiden Beschreibungen dieses Körpers liegt in der Farbe der Krystalle. Kolbe nennt sie perlmutterglänzend, während ich diese als hellgelb gefunden habe. Wahrscheinlich rührt diese Färbung von einem in Spuren anwesenden, intensiv gelben Farbstoffe her, von dem die Nitro-Isatosäure durch Umkrystallisieren aus Eisessig kaum getrennt werden kann. Eine ähnlich gelbe Färbung besitzt auch die aus Isatin dargestellte Isatosäure, im Gegensatz zu dem aus Anthranilsäure hergestellten Produkte, welches ebenso mehr oder weniger farblos ist. E. von Meyer und Th. Bellmann[1]) haben ein Verfahren gefunden, den gelben Farbstoff von der Isatosäure zu trennen. Leider habe ich erst bei der Niederschrift der vorliegenden Arbeit Kenntnis der beiden eben zitierten Abhandlungen genommen, sodass es mir wegen Mangel an nötigen Versuchsmaterialien unmöglich war, meine Versuche in dieser Richtung zu Ende zu führen.

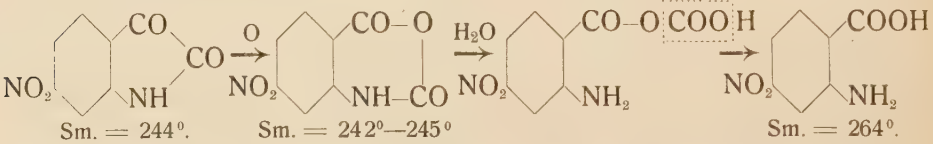
Vollständige Übereinstimmigkeit zwischen der Kolbe'schen Para-Nitro-Isatosäure und dem von mir dargestellten Produkte zeigte sich aber in der Löslichkeit sowie im Abbau zur Para-Nitro-Anthranilsäure (Sm. = 263°).

Die Schmelzpunkte der beiden von mir dargestellten Nitro-Isatosäuren lassen sich kaum voneinander unterscheiden (Sm. Para-Nitro-Isatosäure = 240°—243°; Meta-Nitro-Isatosäure = 242°—245°). Doch gibt ihr Mischungsschmelzpunkt eine Depression von über 30°. Eine ebenso grosse Erniedrigung veranlasst der von Meta-Nitro-Isatin + Meta-Nitro-Isatosäure und der von Para-Nitro-Isatin + Para-Nitro-Isatosäure. Die beiden Analysen sprechen ebenfalls für die Addition eines O-Atoms an das Molekül. Über ihren Schmelzpunkt erhitzt, oder durch längeres Kochen mit konz. Säuren und Laugen, spalten beide Nitro-Isatosäuren entsprechend der Kolbeschen Isatosäuren Kohlendioxyd ab und gehen in Meta- bezw. Para-Nitro-Anthranilsäure über. Leider liegen die Schmelzpunkte dieser beiden Abbauprodukte so nahe beieinander (Sm. p-Säure = 263°; m-Säure = 264°), dass hier wiederum keine beweiskräftige Identifizierung möglich ist. Wohl kann man die m-Säure ihres intensiv süssen Geschmackes wegen gefühlsmässig leicht von ihrer p-Isomeren unterscheiden; doch wollte ich lieber diese

[1]) *E. von Meyer* und *Th. Bellmann*, J. pr. 33. 18 und folgende (1885).

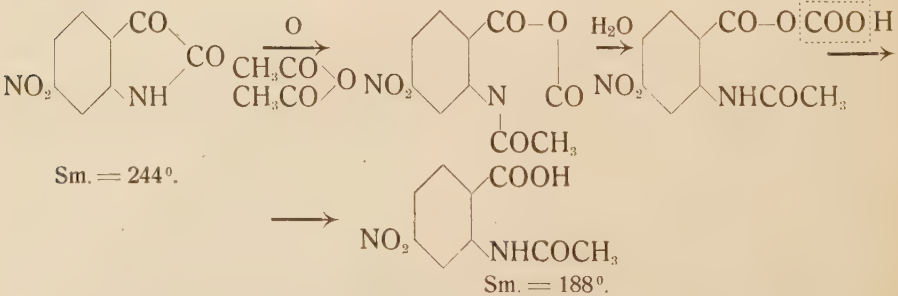
Geschmackssache durch unzweideutige Reaktionen ersetzen. Alle noch so sorgfältig angestellten Versuche, die Nitro-Aminosäuren in ihre Acetylderivate überzuführen, scheiterten. Das Übergewicht an negativen Gruppen im Molekül scheint jede basische Eigenschaft der Aminogruppe aufgehoben zu haben, welcher Einfluss besonders beim p-Derivat deutlich zutage tritt.

Ein glücklicher Griff hat es mir erlaubt, die Beweisführung in dieser Richtung doch zu Ende zu führen. Unternimmt man die Oxydation des Meta-Nitro-Isatins mit Chromsäureanhydrid in Essigsäureanhydridlösung, so bekommt man statt der Nitro-Isatosäure direkt die Meta-Nitro-Acetyl-Anthranilsäure vom Sm. 188°. Diese Darstellung ist zwar nur mit dem Metaderivat möglich. Ich nehme an, dass eben diese Meta-Nitro-Amino-Verbindung stärker basisch ist, als das Paraderivat.



Sm. = 244°. Sm. = 242°—245° Sm. = 264°.

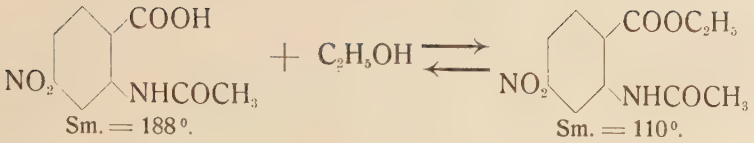
Eine ganz eigentümliche Eigenschaft dieser Meta-Nitro-Acetyl-Anthranilsäure ist ihre überaus leichte Veresterung mit Alkohol. In der Absicht, diese Säure aus heissem, absolutem Alkohol umzukrystallisieren, ist mir diese während des Lösungsvorganges quantitativ in ihren bei 110° schmelzenden Aethylester übergegangen.



Sm. = 244°. Sm. = 188°.

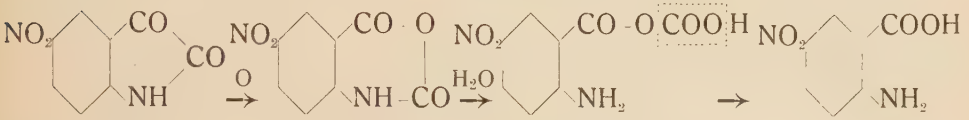
Die Konstitution des Meta-Nitro-Isatins, sowie der Meta-Nitro-Isatosäure, ist somit durch die sehr gut stimmenden Schmelzpunkte und Analysen der Meta-Nitro-Anthranilsäure, ihres Acetylderivates und des Aethylester des letztern, bewiesen. [1])

[1]) *H. Seidel* und *J. C. Bittner*, B. 34, 4351 (1901); C. 1902, I. 313; C. 1902, II. 359.



Sm. = 188°. Sm. = 110°.

Der Konstitutionsbeweis für das Baeyer'sche Para-Nitro-Isatin und die Para-Nitro-Isatosäure konnte durch Vergleich der Abbau-Para-Nitro-Anthranilsäure mit der von Rupe[1]) synthetisch dargestellten Para-Nitro-Anthranilsäure erbracht werden. Beide Schmelzpunkte, Mischungsschmelzpunkt, sowie Analyse zeigten vollständige Identität.



Sm. = 226°—230°. Sm. = 240°—243°. Sm. = 263°.

Die Literatur über Isatosäuren, Nitro-Anthranilsäuren und die mit diesen eng verwandten Salicylsäurederivate füllt grosse Bände. Trotzdem ist es aber für den Anfänger, der sich in diese Gebiete einarbeiten will, äusserst schwierig, sich darin zurechtzufinden. Die Hauptarbeiten wurden eben schon zu einer Zeit ausgeführt, da die genauen Ortsbestimmungsmethoden der Benzolsubstituenten noch in ihren Anfangsstadien waren. Sogar die Kekule'sche Benzolformel, die damals beinahe schon allgemein anerkannt war, wurde von einem Hauptförderer dieses Gebietes, Kolbe, zeitlebens nicht anerkannt. Auf diese Weise entstand in der Literatur keine einheitliche Nomenklatur, geschweige denn eine konsequent durchgeführte Bezeichnung der Substitutionsstellen im Benzolkern. Was ebenfalls zu vielen Widersprüchen führen kann, das sind die leider selten scharf bestimmten Schmelzpunkte der bei hoher Temperatur überaus zersetzlichen Derivate. So findet man zum Beispiel von Para-Nitro-Anthranilsäure solche Angaben, die zwischen 260° und 280° variieren.

Die erste Angabe über Nitro-Salicyl- und Nitro-Anthranilsäuren, die ich wegen ihrer interessanten Parallele zu meiner vorliegenden Arbeit erwähnen möchte, findet sich wohl in dem im Jahre 1860 erschienenen „Lehrbuch der organischen Chemie“ von

[1]) *Rupe*, B. 30, I. 1097 (1897).

Kolbe (Band II. 271). Durch Kochen von Indigo mit heisser rauchender Salpetersäure am Rückflusskühler bekam Kolbe neben wenig Trinitro-Benzoësäure als Hauptprodukt die bei 228° schmelzende Para-Nitro-Salicylsäure. Dieses Derivat wird daher in der ältern Literatur öfters mit dem Namen „Indigsäure“ bezeichnet. Ferner überführt Kolbe die Anthranilsäure in heisser wässeriger Lösung mit salpetriger Säure in Salicylsäure (Band II. 87). Dabei beschreibt er genau die Zersetzungserscheinungen, die beim unvorsichtigen Diazotieren auftreten. Durch Nitrierung von Anthranilsäure bekommt er auch die bei 263° schmelzende Para-Nitro-Anthranilsäure (Band II. 90). Diese letztere Darstellung hat Rupe (B. 30, I. 1097 [1897]) durch Nitrierung von Acetyl-Anthranilsäure bedeutend verbessert. Dabei entsteht ausschliesslich das Para-Nitroderivat der Acetyl-Anthranilsäure (Sm. = 152°). Die Entacetylierung kann, ohne dass die Carboxylgruppe abgespalten wird, durch halbstündiges Kochen mit konz. Salzsäure vollzogen werden. Auf diese Weise entsteht in hübschen gelben Nadeln die bei 263° unter starker Zersetzung schmelzende Para-Nitro-Anthranilsäure $C_6H_3(NO_2)^5(NH_2)^2(COOH)^1$.

Hübner (B. 7, 1321 [1874]; B. 8, 1215 [1875]) stellte durch Nitrieren von Salicylsäure in Eisessig zwei isomere Nitro-Salicylsäuren dar.

1. Para-Nitro-Salicylsäure $C_6H_3(COOH)^1(OH)^2(NO_2)^5$. Sm. = 228°. Es ist dies dieselbe Säure, die Kolbe durch Oxydation von Indigo mit rauchender Salpetersäure erhielt. Hübner bewies die Konstitution derselben durch Überführung in Para-Nitro-Phenol mittels der Brenzreaktion.

2. Ortho-Nitro-Salicylsäure $C_6H_3(COOH)^1(OH)^2(NO_2)^3$. Sm. = 144°. Mit einem Molekül Krystallwasser schmilzt sie bei 125°. Auch hier lässt sich die Stellung der Nitrogruppe durch Abbau zu Ortho-Nitro-Phenol beweisen.

Mit Ammoniak bei hoher Temperatur im Bombenrohr behandelt, gehen diese beiden Salicylsäurederivate in die entsprechenden Nitro-Anthranilsäuren über.

a) Para-Nitro-Anthranilsäure $C_6H_3(COOH)^1(NH_2)^2(NO_2)^5$. Sm. = 270°. Sie ist identisch mit der von Kolbe und zuletzt von Rupe dargestellten Säure.

b) Ortho-Nitro Anthranilsäure $C_6H_3(COOH)^1(NH_2)^2(NO_2)^3$. Sm. = 204°.

Peter Griess (B. 5, 855 [1872]; B. 7, 1223 [1874]) verkochte die verschiedenen Nitro-Uramido-Benzoë- und Salicylsäuren zu denselben Nitro-Anthranilsäuren. Durch Reduktion mit Zinn und Salzsäure bei gleichzeitiger Kohlensäureabspaltung erhält er die entsprechenden Phenylendiamine. Durch Kochen mit konz. Alkalien gelingt es ihm ebenfalls, die Aminogruppe in den Anthranilsäurederivaten durch eine Hydroxylgruppe zu ersetzen, also die Nitroanthranilsäuren ohne Diazotierung wieder in die Nitro-Salicylsäuren zu verwandeln.

Die Meta-Nitro-Anthranilsäure wurde erst später auf umständlichem Wege von H. Seidel und J. C. Bittner (B. 34, 4351 [1901]; C. 1902 I. 313, II. 359) aus Phtalsäure dargestellt. Diese liefert durch Nitrierung zwei isomere Nitroderivate, die α- und β-Nitro-Phtalsäure. Mit Hilfe der verschiedenen Löslichkeit in verdünnter Schwefelsäure lassen sich die beiden Nitro-Phtalsäuren trennen. Durch Erhitzen im Ammoniakstrom gehen beide Isomere in die entsprechenden Phtalimide über, die wiederum durch Hoffmannschen Abbau drei isomere Nitro-Anthranilsäuren liefern.

Aus dem α-Nitro-Phtalimid $C_6H_3(COCONH)^{1,2}(NO_2)^3$ entsteht:

2-Amino-6-Nitro-Benzoësäure (Sm. = 184 °). Der Konstitutionsbeweis dieser Nitro-Anthranilsäure wurde durch Reduktion derselben in 2,6-Diamino-Benzoësäure, sowie durch die Brenzreaktion, die zu Meta-Nitranilin führt, erbracht.

Aus Nitro-Phtalimid $C_6H_3(COCONH)^{1,2}(NO_2)^4$ entstehen:

1. Hauptprodukt: Meta-Nitro-Anthranilsäure $C_6H_3(COOH)^1(NH_2)^2(NO_2)^4$. Sm. = 264 °.

   a) Sie liefert durch vorsichtige Reduktion Meta-Phenylen-Diamin-Carbonsäure $C_6H_3(COOH)^1(NH_2)^2(NH_2)^4$.

   b) Durch Diazotierung und Verkochen geht sie über in Meta-Nitro-Salicylsäure $C_6H_3(COOH)^1(OH)^2(NO_2)^4$. Sm. = 235 °.

2. Nebenprodukt: Para-Nitro-Anthranilsäure $C_6H_3(COOH)^1(NH_2)^2(NO_2)^5$. Sm. = 280 °.

Diese beiden entstehenden Nitro-Anthranilsäuren lassen sich durch Auskochen ihres Gemisches in Xylol trennen, in welchem nur die Meta-Nitro-Anthranilsäure löslich ist.

Zusammenstellung der Konstitutionsbeweise der von mir dargestellten Nitroderivate.

I. 1. Isatin-β-Phenylhydroxylamin (Sm. = 216°) liefert durch Behandlung mit konz. Salpetersäure Para-Nitro-Isatin-β-Phenylhydroxylamin.

2. Para-Nitro-Isatin kondensiert sich mit β-Phenylhydroxylamin zum selben Körper (Sm. = 227°). Dieser erleidet mit Alkalien leichte Spaltung in die Komponenten.

3. Oxydation des Para-Nitro-Isatins mit Chromsäure gibt die bekannte Para-Nitro-Isatosäure (Sm. = 240°—243°).

4. Verseifung der Para-Nitro-Isatosäure zu Para-Nitro-Anthranilsäure (Sm. = 263°).

5. Synthese der bekannten Para-Nitro-Anthranilsäure nach Rupe durch Nitrierung der Acetyl-Anthranilsäure und Entacetylierung des entstandenen Nitroproduktes. Die von mir aus Para-Nitro-Isatin dargestellte Para-Nitro-Anthranilsäure ist identisch mit der von Rupe synthetisierten Para-Nitro-Anthranilsäure.

II. 1. Isatin wird bei geeigneten Versuchsbedingungen durch starke Salpetersäure zu Meta-Nitro-Isatin nitriert (Sm. = 242°—245°).

2. Meta-Nitro-Isatin kondensiert sich mit β-Phenylhydroxylamin zu Meta-Nitro-Isatin-β-Phenylhydroxylamin (Sm. = 224° bis 227°). Dieser Körper erleidet durch Alkalien ebenfalls leichte Spaltung in die Komponenten.

3. Oxydation des Meta-Nitro-Isatins mit Chromsäure zu Meta-Nitro-Isatosäure (Sm. = 242°—245°).

4. Verseifung derselben unter Kohlensäureabspaltung zu Meta-Nitro-Anthranilsäure (Sm. = 264°.) Die Eigenschaften dieser von mir aus Meta-Nitro-Isatin dargestellten Säure entsprechen den in der Literatur angegebenen Daten.

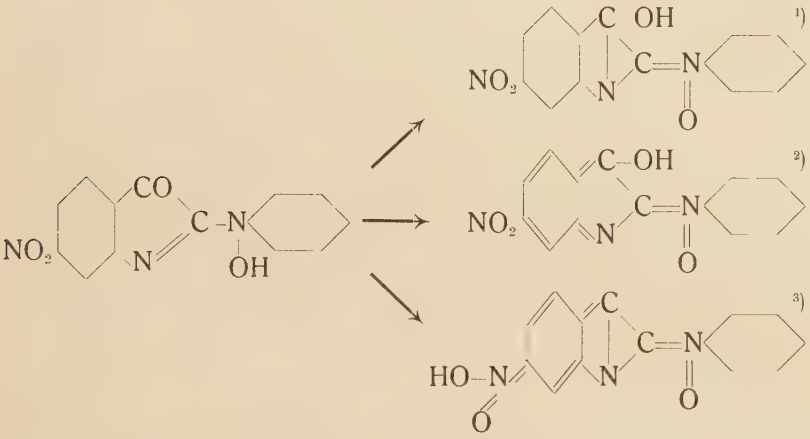
III. 1. Oxydation des Meta-Nitro-Isatins in Essigsäureanhydridlösung liefert ohne ein Zwischenprodukt direkt das Acetylderivat der Meta-Nitro-Anthranilsäure. (Sm. = 188°.)

2. Veresterung der Meta-Nitro-Acetyl-Anthranilsäure zum Aethylester. (Sm. = 110°.) Die Meta-Nitro-Anthranilsäure wurde nicht synthetisch dargestellt.

Beide auf diese Weise dargestellten Nitro-Anthranilsäuren sind einheitliche Körper, da die Meta-Nitro-Anthranilsäure durch Auskochen mit Xylol vollständig, Para-Nitro-Anthranilsäure aber gar nicht in Lösung geht.

Alkalilöslichkeit des Meta-Nitro-Isatin-β-Phenylhydroxylamins.

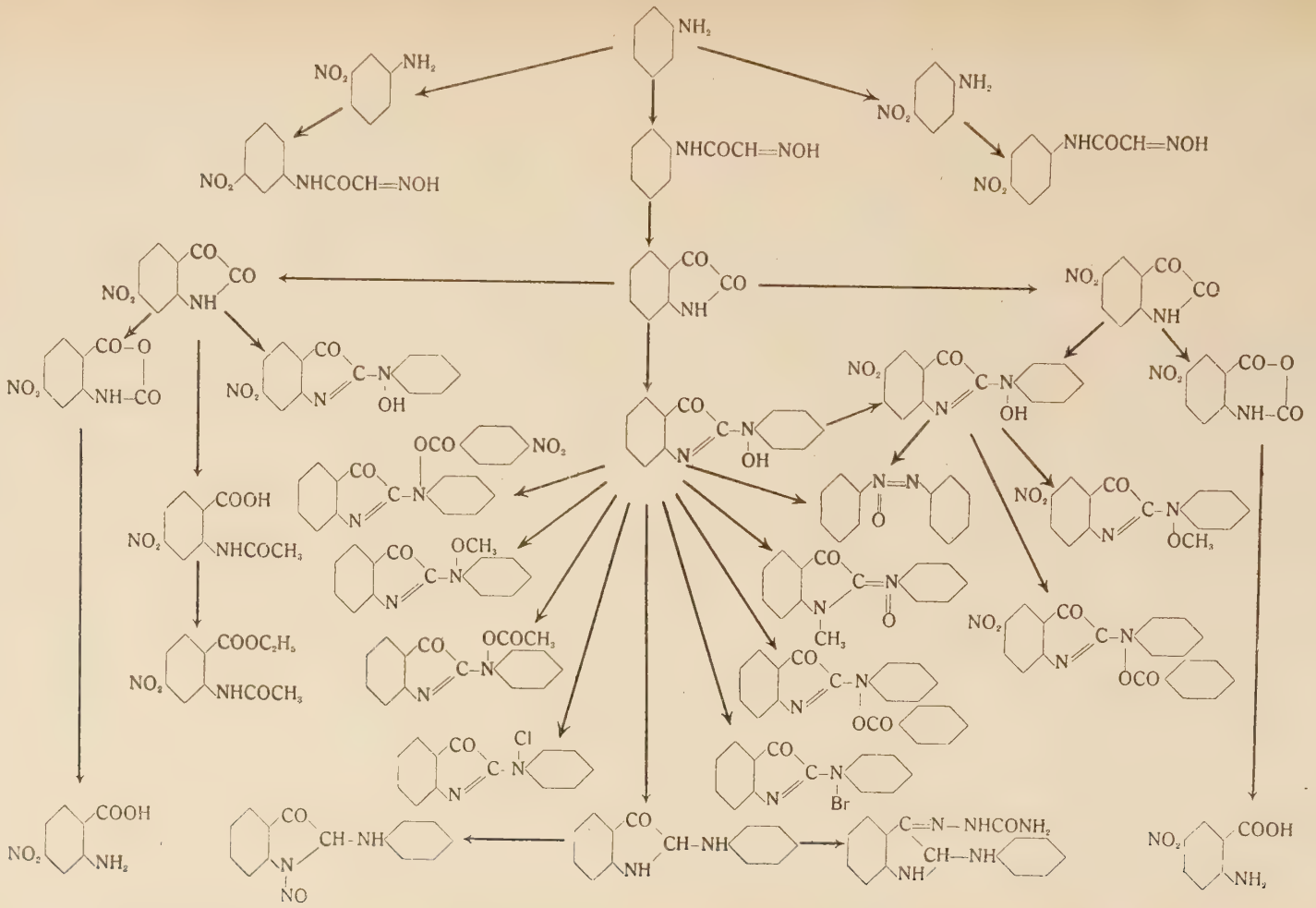
Nehmen wir die Meta-Stellung der Nitrogruppe in diesem Derivate als bewiesen an, so sind wir gezwungen, folgende drei Erklärungen für seine Alkalilöslichkeit zu geben, da eine chinoïde Meta-Form nicht gefunden werden kann:



Da die Beweisführung dieses strittigen Punktes nach meinen jetzigen Schätzungen sehr viel Zeit in Anspruch nehmen würde, liess ich dieselbe fallen. Wir sind also in diesem Falle bis dahin nur auf Vermutungen angewiesen.

---

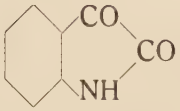
[1]) *Heller*, Z. für angew. Ch. (1916) I. 415.
[2]) Vergleiche die Tautomerie des Indoxyls.
[3]) B. 42, 1647 (1909).



Experimenteller Teil.

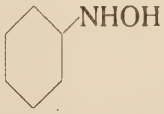
Darstellung der Ausgangsmaterialien.

Isatin.



Zur Herstellung des Isatins folgte ich genau den von Sandmeyer[1]) aufgestellten Versuchsbedingungen. Um den Ringschluss des Isonitroso-Acetanilids mit Hilfe der auf 60° erwärmten konz. Schwefelsäure vollkommen gefahrlos und sicher durchzuführen, ist es vorteilhaft, die berechnete Menge Säure zuerst in einem Becherglase auf dem Wasserbad zur gewünschten Temperatur anzuwärmen. Ist die Säure so weit, so wird das Becherglas auf einen Asbestteller gestellt und durch spatelweises Eintragen des Isonitrosokörpers dafür gesorgt, dass durch die Reaktionswärme die Temperatur immer zwischen 60° und 65° gehalten wird, was durch Umrühren mit einem Thermometer in jedem Momente abgelesen werden kann.[2])

β-Phenylhydroxylamin.



Eine Hauptbedingung bei der Darstellung dieses empfindlichen Körpers ist rasches Arbeiten. Ich habe daher die Versuchsanordnungen in dieser Hinsicht von den Literaturangaben stark abweichen lassen. Auch ist das Ende der Reduktion meistens mit dem Verschwinden des Nitro-Benzolgeruchs charakterisiert, welcher Moment vollständig richtig ist. Er wird aber derart lange

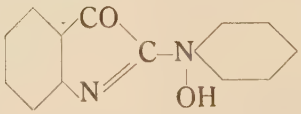
[1]) *Sandmeyer,* Helv. II. 238 (1919).

[2]) Es sei mir gestattet, an dieser Stelle der Ges. für chemische Industrie, Basel, die mir für meine Untersuchungen ein grösseres Quantum Isatin zur Verfügung stellte, meinen besten Dank auszusprechen.

nicht erreicht, dass während dieser Zeit ein grosser Teil des entstandenen β-Phenylhydroxylamins zersetzenden Reaktionen unterlegen ist. Auch wird durch das Tourbinieren während des Versuchs fortwährend Nitrobenzol an die obern Gefässwände gespritzt, das durch den Wasserstrahl der Spritzflasche nie quantitativ heruntergespült werden kann. Der Geruch dieser Partikelchen kann uns also ebenso über das Ende der Reaktion hinwegtäuschen.

Eine zweite Bedingung, die während des raschen Arbeitens eingehalten werden muss, ist zweckmässiges Kühlen. Die günstigste Temperatur liegt zwischen 15° und 17°. Dieser Intervall kann folgendermassen am besten eingehalten werden. Ist 1500 Gramm Wasser die erforderliche Flüssigkeitsmenge, so verwende man zu Beginn der Reduktion nur 750 Gramm und gebe während der Reaktion den fehlenden Betrag als fein zerstampftes Eis hinzu. Die Schmelzwärme dieses Eises genügt gerade, um die frei werdende Reaktionswärme zu binden, sodass unter diesen Versuchsbedingungen äussere Kühlung überflüssig ist.

Darstellung des Isatin-β-Phenylhydroxylamins.



1. Schmelzverfahren: 1,5 Gramm Isatin wurden mit 1,1 Gramm β-Phenylhydroxylamin innig vermischt und in einem Reagensglas im Wasserbade zusammengeschmolzen. Bei ca. 40° sintert das Gemisch zu einer blutroten Schmelze zusammen, wobei sich das Isatin im Schmelzflusse des β-Phenylhydroxylamins glatt löst. Von 70° weg beginnt ein rascher Temperaturanstieg bis gegen 120°, wobei unter stürmischem Aufschäumen Wasserdampf entweicht, der sich im kühlen Teil des Reagensglases als feine Wassertröpfchen niederschlägt. Nach beendigter Reaktion erstarrt die Schmelze zu einer festen, dunkelroten Masse.

Durch Umkrystallisieren des Reaktionsproduktes aus heissem Alkohol wird dasselbe von wenigen harzigen Verunreinigungen getrennt und aus der filtrierten heissen alkoholischen Lösung durch Erkaltenlassen ein dicker Brei roter Nadeln erhalten.

2. Kondensationsverfahren in Eisessig. Zirka 30 Gramm Eisessig wurden auf dem Wasserbade erhitzt und darin 1,5 Gramm Isatin gelöst. Zur roten Lösung gab ich 1,1 Gramm β-Phenylhydroxylamin und erwärmte das Reaktionsgemisch bis zum Eintritt der Kondensation, d. h. bis sich kleine Kristalle aus der Lösung ausschieden. Man überlässt nun die Reaktion sich selbst und gewinnt durch Filtrieren der erkalteten Lösung das ausgeschiedene Kondensationsprodukt. Erst durch mehrmaliges Umkrystallisieren bekommt man dieses in reiner Form. Es scheint, dass neben der Kondensation noch eine Einwirkung des heissen Eisessigs auf das Kondensationsprodukt vor sich geht.

3. Kondensationsverfahren in Alkohol. Man versetzt eine heisse Lösung von ca. 35 ccm Alkohol und 1,5 Gramm Isatin mit der äquivalenten Menge β-Phenylhydroxylamin und erwärmt auf dem Wasserbade weiter, bis ein lebhaftes Sieden eintritt. Dieses hält ohne Wärmezufluss noch einige Zeit an, bis sich die Lösung durch Ausscheidung einer Menge schöner Krystallnadeln trübt. Durch Erkaltenlassen verdickt die Lösung zu einem Brei des Kondensationsproduktes, das durch Abnutschen sofort in analysenreiner Form erhalten wird. Zur Kondensation ist absoluter Alkohol überflüssig, auch ist eine vollständige Lösung des Isatins in Alkohol unnötig, wird doch während der Kondensation die Konzentration des Isatins fortwährend vermindert, sodass nach und nach ungelöstes Isatin in Lösung gehen kann. Man erhält auf diese Weise eine Ausbeute von 75 % der theoretisch berechneten Menge. Aus der Mutterlösung können noch ca. weitere 10 % gewonnen werden, was aber des vielen Umkrystallisierens wegen nicht lohnend ist. Der Rest besteht aus einer schmierigen Masse, die wegen dieses Zustandes nicht weiter untersucht werden konnte.

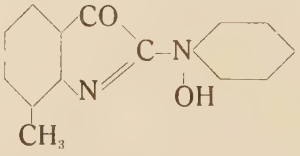
Die Endprodukte dieser drei Darstellungsmethoden sind identisch und bilden einen ziegelroten, ausserordentlich schön krystallisierten Körper, der in Aether, Benzol, Benzin, Chloroform, Wasser schwer, in Eisessig und Alkohol dagegen in der Wärme angenehm löslich ist. In kalter konz. Schwefelsäure löst er sich mit blutroter Farbe und kann daraus durch Verdünnen mit Wasser unverändert zurückgewonnen werden. Durch Lösen in konz. Salpetersäure entsteht ein später zu beschreibendes Produkt. Isatin-β-Phenylhydroxylamin dürfte sich seiner Konstitution gemäss eventuell in Alkalien lösen, was es aber auch in der Kälte kaum unzersetzt

schwach tut. Da es sich beim Schmelzpunkt stark zersetzt (Sm. = 216°), wurde dieser durch relativ rasches Erwärmen des Schmelzröhrchens bestimmt. Zur Darstellung grösserer Mengen möchte ich die Kondensationsmethode 3 in Alkohol empfehlen.

Analyse:
3,564 mgr Subst. gaben 9,235 mgr CO_2 und 1,40 mgr H_2O.
0,1224 gr „ „ 13,5 ccm N (27°; 740 mm).
$C_{14}H_{10}O_2N_2$; Ber. C 70,60 %; H 4,20 %; N 11,78 %.
Gef. C 70,69 %; H 4,29 %; N 11,76 %.

Konstitutionsbeweisreaktion: Äquivalente Mengen von Isatinchlorid und β-Phenylhydroxylamin werden auf dem Wasserbade in absolutem Benzol als Verdünnungsmittel erwärmt, bis keine Salzsäuredämpfe mehr entweichen. Durch Abnutschen des entstandenen Produktes und durch Umkrystallisieren desselben aus Alkohol gewinnt man das obige Isatin-β-Phenylhydroxylamin in analysenreiner Form.

Methyl-Isatin-β-Phenylhydroxylamin.

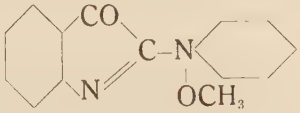


In ganz analoger Reaktion kondensiert sich das Ortho-Methyl-Isatin, dargestellt nach Sandmeyer aus Ortho-Xylidin, mit β-Phenylhydroxylamin zu einem dunkelroten, schön krystallisierten Körper, der gegenüber seiner Stammsubstanz in denselben Lösungsmitteln ein wenig schwerer löslich ist. Die Vermehrung des Moleküls um eine Methylgruppe hat auch hier eine Farbvertiefung hervorgerufen. Er schmilzt unter starker Zersetzung zwischen 222° und 225°. Die Analyse stimmt mit seiner Formulierung als homologes Methylderivat überein.

Analyse:
0,1854 gr Subst. gaben 18,6 ccm N (20°; 736 mm).
$C_{15}H_{12}O_2N_2$; Ber. N 11,11 %.
Gef. N 11,05 %.

Reaktionen auf die N-OH-Gruppe des Isatin-β-Phenylhydroxylamins.

O-Methylester des Isatin-β-Phenylhydroxylamins.

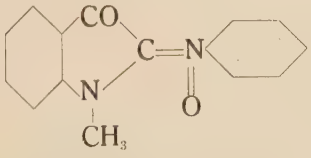


5 Gramm Isatin-β-Phenylhydroxylamin werden in ca. 20 cm^3 Dimethylsulfat gelöst und dazu mit einem Tropftrichter unter fortwährendem Umschütteln langsam verdünnte Natronlauge gegeben, bis das Reaktionsgemisch alkalische Reaktion zeigt. Dabei wird durch zeitweises Abkühlen des Kölbchens in kaltem Wasser die Temperatur bei ca. 50° gehalten. Nach und nach scheiden sich orangerote Produkte aus, die abgenutscht und mit kaltem Wasser nachgewaschen werden. Durch einmaliges Umkrystallisieren und rasches Abkühlen der Lösung bekommt man den Ester in kleinen warzenartigen Krystallgruppierungen. Mit weniger konz. Lösungen gelingt es, den Ester durch langsames, vorsichtiges Abkühlen in schön ausgeprägten, langen Prismen zu erhalten, die unzersetzt bei 152° schmelzen.

Analyse:

0,2123 gr Subst. gaben 21,8 ccm N (22°; 740 mm).
$C_{15}H_{12}O_2N_2$; Ber. N 11,11 %.
Gef. N 11,21 %.

N-Methylester des Isatin-β-Phenylhydroxylamins,
Methylester der „Nitronform".



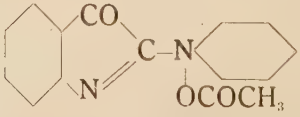
Die genauen Versuchsbedingungen zur Darstellung dieses Körpers sind mir leider unbekannt geblieben. Ich erhielt ihn einmal nach den (wie es mir wenigstens schien) gleichen Versuchsanordnungen, mit denen man den O-Ester bekommt. Man beobachtet zwar fast jedesmal bei der Darstellung dieses letzteren eine voluminöse Ausfällung eines dunkelbraunen Produktes, das

aber schon nach einigen Momenten die orangerote Farbe des O-Esters annimmt und behält. Dieses eine Mal ist es mir eben gelungen, dieses Stadium der Reaktion zu isolieren und erhielt so aus 5 Gramm Isatin-β-Phenylhydroxylamin 5 Gramm des dunkelbraunen, chokoladefarbigen N-Esters, der aus Alkohol umkrystallisiert, bei 181° unter starker Zersetzung schmilzt. Die hübschen braunen Krystallschüppchen sind in Aether, Benzol, Benzin etc. gut löslich. In Alkohol bilden sie mit grösster Leichtigkeit eine tiefschwarzbraune Lösung, aus der der Ester durch vorsichtiges Verdünnen mit Wasser zurückgewonnen werden kann. Die auffallendste Eigenschaft dieses interessanten Körpers ist seine überaus leichte Verseifbarkeit mit verdünnten Alkalien. Diese Eigenschaft ist hier noch bedeutend mehr ausgeprägt, als bei seiner Stammsubstanz, dem Isatin-β-Phenylhydroxylamin, im Gegensatz zum normalen O-Methylester des zuletzt erwähnten Körpers, welcher gegenüber Alkalien eine ausgesprochene Beständigkeit zeigt. Es liegt daher nahe, die Zersetzung des Isatin-β-Phenylhydroxylamins durch Alkalien mit einer vorangehenden Umlagerung der normalen, alkalibeständigeren β-Phenylhydroxylaminform in die „Nitronform" zu erklären. Dass diese Auffassung mit den Reaktionen sehr gut übereinstimmt, zeigt sich auch an dem Verhalten der später zu beschreibenden Nitroderivaten gegenüber Alkalien.

Analyse:

0,2108 gr Subst. gaben 21,6 ccm N (21°; 738 mm).
$C_{15}H_{12}O_2N_2$; Ber. N 11,11%.
Ber. N 11,29%.

O-Acetylester des Isatin-β-Phenylhydroxylamins.



In einem Kölbchen wurden 5 Gramm Isatin-β-Phenylhydroxylamin mit Acetylchlorid (berechnet 1,6 Gramm) am Rückflusskühler gekocht, bis keine Salzsäuredämpfe mehr entwickelt wurden. Dazu ist, um Verharzungen zu vermeiden, ein grosser Überschuss des Acetylierungsmittels notwendig, das bei der Reaktion neben der Acetylierung auch als Lösungsmittel dient. Während des Ab-

kühlens scheiden sich gelbbraune Massen aus, die von überschüssigem Acetylchlorid durch Evakuieren getrennt wurden. Aus heissem Alkohol umkrystallisiert, bildet dieser Körper lange, schöne Nadeln, die bei 179° unter Zersetzung schmelzen.

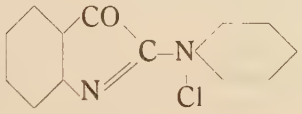
Analyse:

0,2028 gr Subst. gaben 17,8 ccm N (11°; 730 mm).

$C_{15}H_{12}O_3N_2$. Ber. N 10,00 %.

Gef. N 9,99 %.

N-Chlorid des Isatin-β-Phenylhydroxylamins.



Überschichtet man gut getrocknetes Isatin-β-Phenylhydroxylamin mit frisch destilliertem Thionylchlorid und schüttelt ein wenig um, so beginnt alsbald unter starker Salzsäure- und Schwefeldioxydentwicklung eine stürmische Reaktion. Wird die stark dunkle Lösung des Reaktionsproduktes im überschüssigen Thionylchlorid vorsichtig auf Eis gegossen, so scheidet sich unter Zersetzung des unverbrauchten Chlorierungsmittels ein braungelber Körper in schmierigen Flocken ab. Durch häufiges Wechseln des Eiswassers und Zerdrücken der ausgefällten Aggregate mit dem Glasstab, werden diese nach einigen Stunden fest und können abfiltriert und aus Alkohol zu langen braungelben Nadeln umkrystallisiert werden. Nebenbei sind aber grosse, nie fest werdende Mengen zur weitern Verwendung unbrauchbar. Unternimmt man die Chlorierung in absolutem Aether als Verdünnungsmittel und verwendet etwa die zwei- bis dreifache Menge des berechneten Thionylchlorids, so verläuft die Reaktion unter gelindem Sieden des Verdünnungsmittels, ohne dass dabei grosse Verharzungen eintreten. Die braune, aetherische Lösung bezw. Suspension wird einigemale mit Eiswasser gewaschen und dann eingedunstet. Durch Umkrystallisieren des Rückstandes aus Alkohol gewinnt man das obige Chlorid in schön charakterisierter Form (Sm. = 182°). Bei längerem Auf-

bewahren verfällt das Produkt aber einer langsamen Zersetzung. In Alkohol ist der Körper leicht, in Aether, Benzol, Benzin mässig, in den übrigen Lösungsmitteln schwer löslich. Mit Alkalien wird das Chlorid schnell zersetzt.

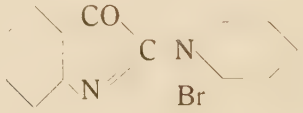
Analyse:

3,411 mgr Subst. gaben 0,046 mgr Cl.

$C_{15}H_9ON_2Cl$; Ber. Cl 13,67 %.

Gef. Cl 13,48 %.

Bromid des Isatin-β-Phenylhydroxylamins.



Gibt man zu einer heissen konz. alkoholischen Lösung des Isatin-β-Phenylhydroxylamins tropfenweise elementares Brom, so erdickt die ganze Reaktionsmischung unter heftigem Aufschäumen bald zu einem Brei feuerroter Kristalle. Durch Erkaltenlassen, Abfiltrieren und Umkrystallisieren aus Alkohol entsteht das Reaktionsprodukt in intensiv roten, dünnen Nadeln, die bei 224° schmelzen.

Analyse:

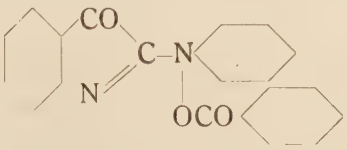
3,263 mgr Subst. gaben 0,799 mgr Br.

$C_{14}H_9ON_2Br$; Ber. Br 26,57 %.

Gef. Br 26,05 %.

Kocht man diesen Körper mit überschüssigem Brom in derselben alkoholischen Suspension weiter, so geht er mit dunkelbrauner Farbe wieder vollständig in Lösung, wobei unter weiterer Einwirkung des Broms wahrscheinlich leicht lösliche höhere Bromide entstehen. Es ist daher darauf zu achten, dass zur Darstellung des Monobromids nur die entsprechende Menge Brom verwendet und die Reaktion unmittelbar nach der Ausfällung des roten Körpers unterbrochen wird. Das so entstandene Monobromid ist im allgemeinen in allen Lösungsmitteln schwer löslich und nur aus heissem Alkohol gut umzukrystallisieren.

O-Benzoylester des Isatin-β-Phenylhydroxylamins.

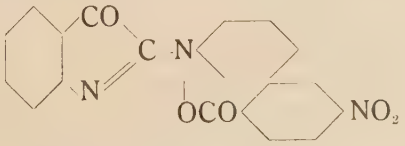


In einem Kölbchen wurden 4 Gramm Isatin-β-Phenylhydroxylamin mit 2,7 Gramm Pyridin versetzt, das diesen Körper teilweise löst. Dazu gab ich unter Umrühren mit einem Glasstab tropfenweise die berechnete Menge Benzoylchlorid. Dadurch wird eine beträchtliche Wärmemenge erzeugt, bei der alles Isatin-β-Phenylhydroxylamin in Lösung geht. Nach einigen Stunden wird stark verdünnte Salzsäure dazugegeben, kräftig umgeschüttelt, abdekantiert, diese Operation einigemale wiederholt und zuletzt zur Entfernung der letzten Spuren von Pyridin und Salzsäure mit Wasser ausgewaschen. Der Rückstand wurde in heissem Alkohol gelöst, von wenigen Verunreinigungen abfiltriert und zum Umkrystallisieren erkalten gelassen. Nach einigen Stunden war das ganze Gefäss mit langen, glänzenden Nadeln erfüllt, die abgenutscht und auf dem Wasserbade getrocknet, bei 196° unzersetzt schmelzen.

Analyse:

0,2221 gr Subst. gaben 16,2 ccm N (18°; 736 mm).
$C_{21}H_{14}O_3N_2$; Ber. N 8,18%.
Gef. N 8,11%.

O-Para-Nitro-Benzoylester des Isatin-β-Phenylhydroxylamins.



Auch diesen Ester bekommt man bequem, wenn man äquivalente Mengen beider Komponenten in Pyridin verrührt und einige Stunden stehen lässt. Zur Reinigung und Trennung vom Pyridin wäscht man den Rückstand einigemale mit verdünnter Salzsäure aus und krystallisiert aus Alkohol um. Der Para-Nitro-Benzoyl-

Ester ist ebenso ein schön krystallisierter Körper, der bei 131° ohne Zersetzung schmilzt.

Analyse:

0,2400 gr Subst. gaben 23,8 cm³ N (14°; 740 mm).
$C_{21}H_{13}O_5N_3$; Ber. N 10,85%.
Gef. N 11,30%.

Alkalispaltung des Isatin-β-Phenylhydroxylamins.

5 Gramm Substanz wurden in einem 200 ccm-Kölbchen mit ca. 100 ccm Wasser aufgeschlemmt und dazu 30 ccm 30%ige Natronlauge gegeben. An einem Steigrohr wurde das Kölbchen längere Zeit auf dem Wasserbad erwärmt und beobachtet. Bei ca. 40° ist ungefähr alles in Lösung gegangen, zersetzt sich aber unmittelbar darauf, wobei die dunkelrote Lösung rasch aufhellt. Die entstehende Trübung schlägt sich nach und nach in amorphen Flocken nieder, die abfiltriert und umkrystallisiert, sich als Azoxybenzol charakterisieren. Während der Zersetzung konstatiert man einen starken Geruch von Nitrosobenzol und sogar von Isonitrilen. Durch Ansäuern des Filtrates scheidet sich aus demselben nach einigen Stunden Isatin in schön ausgebildeten Nadeln ab. Die Mischungsprobe des so erhaltenen Isatins mit synthetischem Isatin, sowie von synthetischem Azoxybenzol mit dem Spaltungsazoxybenzol ergaben vollständige Identität. 5 Gramm Isatin-β-Phenylhydroxylamin ergaben so:

1,35 Gramm Azoxybenzol und
2,00 Gramm Isatin.

Diese Zahlen entsprechen recht gut den Gewichtsverhältnissen zwischen Isatin und Phenylhydroxylamin in Isatin-β-Phenylhydroxylamin.

Reaktionen auf die Keto-Gruppe des Isatin-β-Phenylhydroxylamins.

1. Kondensationsversuch mit Phenylhydrazin.

Äquivalente Mengen beider Komponenten wurden in kaltem, absolutem Alkohol gelöst und einige Tage stehen gelassen. Beim Verdünnen der alkoholischen Lösung mit Wasser schied sich wieder

die Gesamtmenge des unveränderten Isatin-β-Phenylhydroxylamins aus. Eine Kondensation hatte also nicht stattgefunden.

2. Unternimmt man den Versuch aber in heissem Alkohol, oder heissem Eisessig, so beginnt unter lebhaftem Aufsieden des Kondensationsmittels eine sofortige Reaktion. Während dieser und besonders beim Erkaltenlassen der Lösung scheidet sich eine Menge schöner gelber, spiessförmiger Nadeln aus, die nach einmaligem Umkrystallisieren aus heissem Alkohol unzersetzt bei 211° schmelzen. Schmelzpunkt sowie Mischprobe dieses Körpers mit synthetischem Isatin-β-Phenylhydrazon ergaben leider gänzliche Übereinstimmung. Der β-Phenylhydroxylaminrest wurde also zugunsten eines Phenylhydrazinradikals aus dem Molekül eliminiert.

3. Kondensationsversuch mit Semicarbazidchlorhydrat.

Durch Lösen des Isatin-β-Phenylhydroxylamins in warmem Alkohol und Erkaltenlassen desselben stellte ich eine recht konzentrierte, wenn möglich übersättigte Lösung dar. Dazu gab ich die berechnete Menge Semicarbazidchlorhydrat und Kaliumacetat, schüttelte tüchtig um und überliess die Reaktion vier Tage sich selbst. Aus dieser Lösung schieden sich durch Wasserzusatz ziegelrote Krystallblättchen aus, die leider als unverändertes Isatin-β-Phenylhydroxylamin angesprochen werden mussten. Weiterer Wasserzusatz zum Filtrat schied daraus nach einigen Stunden eine kleine Menge eines goldgelben Körpers aus, der bei 248° schmolz und daher wiederum als das normale Semicarbazon des Isatins identifiziert werden musste. Vollzieht man den obigen Versuch in heissem Alkohol, so wird sämtliches Isatin-β-Phenylhydroxylamin unter vollständiger Abspaltung des Phenylhydroxylaminradikals in Isatin-Semicarbazon umgesetzt.

4. Kondensationsversuch mit Hydrazinhydrat.

Analog den oben beschriebenen Versuchen konnte auch hier in kaltem Alkohol keine Einwirkung, in heissem dagegen eine quantitative Umsetzung des Isatin-β-Phenylhydroxylamins in das bekannte Isatin-Hydrazon (oder Hydrazid) beobachtet werden.

5. Kondensationsversuch mit Hydroxylamin.

Unter ganz ähnlichen Erscheinungen lieferte auch dieser Kondensationsversuch als Endpunkt das bekannte Isatin-Oxim (Sm. = 200°). Wegen seiner farblosen Alkalilösung handelt es sich hier um das α-Oxim (das β-Oxim gibt mit Alkalien eine dunkelrotbraune Färbung), sodass in diesem Versuch die Phenylhydroxylamingruppe selbst gegen die Oxymgruppe substituiert wurde.

Reduktion von Isatin-β-Phenylhydroxylamin.

Kocht man eine alkoholische, mit wenigen Tropfen Eisessig versetzte Isatin-β-Phenylhydroxylaminlösung kurze Zeit im Reagensglas mit Zn-Staub, so verschwindet nach und nach die rotbraune Farbe der Lösung vollständig. Um diese Reduktionserscheinung zu untersuchen, versetzte ich in einem 150 ccm-Kölbchen 10 Gramm Isatin-β-Phenylhydroxylamin mit ca. 50 Gramm Alkohol und einigen Kubikzentimetern Eisessig und liess das Gemisch am Rückflusskühler auf dem Wasserbade kochen. Man gibt nun zu der siedenden Lösung solange spatelweise Zinkstaub, bis die Farbe vollständig verschwunden ist. Die heisse Flüssigkeit wird darauf auf der Nutsche so rasch wie möglich von dem entstandenen Zinkschlamm getrennt und sofort mit kaltem Wasser versetzt, wodurch ein rötlichweisser Körper in amorphen Flocken ausgefällt wird, die an der Luft in wenigen Augenblicken tief rot werden und dabei verharzen. Zur Vermeidung dieser Reoxydation wird schon während der Reduktion die Luft im Kölbchen und Rückflusskühler durch Kohlendioxyd verdrängt. Besonders während der Filtration und der Ausfällung des Reduktionskörpers mit Wasser ist darauf zu achten, dass ein beständiger Kohlendioxydstrom die Oberfläche der alkoholischen Lösung vor der Atmosphäre schützt. Zum Ausfällen lasse man nie die alkoholische Lösung oder sogar das heisse Filtrat direkt in Wasser fliessen, weil dabei der Reduktionskörper sehr schmierig ausfällt. Umgekehrt gewinnt man durch vorsichtiges Verdünnen des Alkohols mit Wasser meistens sofort ein schön krystallisiertes, weisses Krystallpulver, das unter ähnlichen Vorsichtsmassregeln von der Mutterlauge getrennt und auf Tontellerscherben in Vakuum-Kohlendioxyd-Exsikkator über Schwefelsäure getrocknet wird. Ist der weisse Körper einmal

getrocknet, so kann er ohne Veränderung längere Zeit an der Luft aufbewahrt werden. Krystallisiert man ihn zum erstenmal aus Alkohol um, so ist die Anwendung von Kohlensäure als Schutzmittel schon noch anzuraten. Bei jedem weiteren Umkrystallisieren sind Vorsichtsmassregeln hingegen überflüssig. Der so gereinigte Körper bildet wunderschöne weisse Nadeln, die bei 170° unter Zersetzung schmelzen, an der Luft aber unbegrenzt haltbar sind. In konz. Salzsäure, 50%iger Schwefelsäure, Eisessig, Benzol und Alkohol ist er mässig, in Alkalien, Aether, Benzin etc. hingegen schwer oder unlöslich. Bequemer und schneller vollzieht man die Reduktion durch Verschliessen des Kölbchens mit einem Bunsenventil. Durch kurzes, tüchtiges Schütteln bei etwa 40—50° bekommt man auf diese Weise rasch eine farblose Lösung, die nach der oben beschriebenen Methode weiter verarbeitet wird.

Analyse:

0,1948 gr Subst. gaben 0,5352 gr CO_2 und 0,0970 gr H_2O
3,601 mgr „ „ 10,201 mgr CO_2 „ 1,65 mgr H_2O
0,1480 gr „ „ 16,2 ccm N (14°; 744 mm).
$C_{14}H_{12}ON_2$; Ber. C 75,00%; H 5,40%; N 12,50%.
Gef. C 75,40%; H 5,00%; (Mikro).
C 74,96%; H 5,57%; N 12,40%.

Molekulargewichtsbestimmungen:

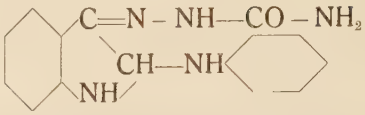
1. Eisessig: 0,2586 gr Subst. in 12,954 gr Eisessig.
Gefrierpunktserniedrigung = 0,34°.
2. In Naphtalin: 0,2370 gr Subst. in 13,582 gr Naphtalin.
Gefrierpunktserniedrigung = 0,515°.

Molekulargewicht: Ber. = 224.
Gef. = 220 und 233.

Derivate des Reduktionskörpers.

Da man bei der Reduktion kaum zum voraus ein bestimmtes Reaktionsprodukt erwarten darf und Spaltversuche mit Natronlauge zu keinem brauchbaren Resultate führen, versuchte ich die Konstitution des vorliegenden Reduktionskörpers durch Darstellung einiger Derivate zu beweisen.

Darstellung eines Semicarbazons.

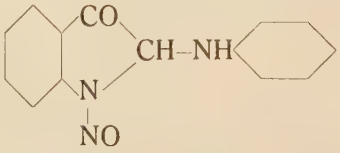


Mit 1,28 Gramm Reduktionskörper wird eine kalt konzentrierte alkoholische Lösung hergestellt und dazu werden 0,64 Gramm Semicarbazid-Chlorhydrat und 0,7 Gramm Kaliumacetat in wenig Wasser gelöst gegeben. Nach vier- bis fünftägigem Stehen scheiden sich aus dieser Lösung goldgelbe, spiessförmige, in Büscheln angeordnete Nadeln aus, die, abfiltriert und getrocknet, bei 185° schmelzen. Die Analyse dieser in Alkohol mässig, in andern Lösungsmitteln dagegen schwer löslichen Krystalle, lässt sich gut mit der Formel eines Semicarbazons vereinbaren.

Analyse:

0,1357 gr Subst. gaben 29,5 ccm N (14°; 748 mm).
$C_{15}H_{15}ON_5$; Ber. N 24,91 %.
Gef. N 25,16 %.

Darstellung eines Nitrosoderivates.



5 Gramm Reduktionskörper wurden mit etwa 25 ccm konz. Salzsäure und 20 ccm Wasser gekocht, wobei sich dieser mit schwach rötlicher Farbe teilweise löste. Die Lösung samt ungelösten Teilen wurde in Eiswasser auf 0° abgekühlt und dazu in kleinen Portionen eine konz. wässrige Lösung von Natriumnitrit gegeben, deren Nitritgehalt auf die Menge Reduktionskörper berechnet wurde. Unter fortwährender Kühlung und tüchtigem Umschütteln schieden sich nach und nach gelbe Flocken aus, die leicht in Aether gingen. Durch Verdunstenlassen der mit verdünnter Sodalösung und Wasser gewaschenen aetherischen Lösung, krystallisierten schöne, hellbraune Nadeln aus, die bei 149° schmolzen. Aus Alkohol gewinnt man den Körper in analysenreiner Form. Ausser in Aether und Alkohol ist er in keinem weiteren Lösungsmittel mehr gut löslich. Mit Alkalien tritt rasche Zersetzung ein. Sowohl die qualitative Lieber-

mann'sche Reaktion auf Nitrosokörper, welche stark positiv ausfiel, wie die Analyse ergaben eine Vergrösserung des Reduktionskörpers um eine NO-Gruppe, woraus wir mit Sicherheit auf die Anwesenheit einer sekundären Aminogruppe schliessen dürfen.

Analyse:

0,2303 gr Subst. gaben 33,20 ccm N (14°; 746 mm).
$C_{14}H_{11}O_2N_3$; Ber. N 16,60%.
Gef. N 16,57%.

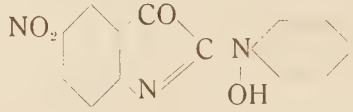
Acetylierung und Benzoylierung des Reduktionsproduktes.

In der Absicht, den vorliegenden Reduktionskörper in ein Acetyl- bezw. Benzoylderivat überzuführen, erwärmte ich die trockene Substanz mit einem Überschuss von Acetyl- bezw. Benzoylchlorid. Dabei nehmen die Reaktionsgemische unter Abscheidung harziger Produkte eine tief grünblaue bis blaue Farbe an. Lässt man das überschüssige Acetylchlorid im Vakuum verdunsten, so bleibt als Rückstand eine schwarze, zähflüssige Schmiere übrig, die mit heissem Methylalkohol in Lösung geht. Beim Abkühlen und längerem Stehenlassen scheidet sich daraus in ganz geringer Menge ein tief kupferrot schillernder, grünblauer Körper in kleinen Krystallsplittern ab, die aber von nun an in Methylalkohol kaum mehr löslich sind. Beim Verreiben mit dem Glasstab zeigen sie ähnlichen Kupferglanz wie Indigo, liefern aber mit konz. Schwefelsäure nicht die bekannte blaue Indigosulfosäure, sondern ein in Wasser mit carminroter Farbe lösliches Produkt.

Unter Druck im zugeschmolzenen Röhrchen sintert der Körper bei ähnlicher Temperatur wie Indigo zu einer schwarzen Flüssigkeit zusammen. Unter gewöhnlichem Druck sublimiert er, ohne zu schmelzen, in tiefrotvioletten Dämpfen.

Nimmt man das schmierige Reaktionsprodukt statt mit Methylalkohol in Aethylalkohol auf, so geht die anfänglich tiefblaue Lösung sehr schnell in Rot über, ohne dass ich daraus beim Erkalten krystallisierte Produkte erhielt. Der gleiche Farbenumschlag ergibt sich, wenn man zur heissen methylalkoholischen Lösung der Schmiere einen Tropfen Aethylalkohol gibt. Worauf diese Farbreaktionen beruhen, konnte wegen der sehr schlechten Ausbeute nicht weiter untersucht werden.

Darstellung von Nitro-Derivaten des Isatin-β-Phenylhydroxylamins.



1. Nitrierung mit konz. Salpetersäure.

Eine Spatelspitze Substanz wurde mit ca. 2 ccm Salpetersäure (d = 1,35) versetzt und umgeschüttelt. Auf diese Weise entsteht zuerst eine mehr oder weniger vollständige salpetersaure Lösung, die erst nach einiger Zeit mit schwacher Erwärmung eine Reaktionserscheinung zeigt. Nach und nach scheiden sich gelbe bis braune Produkte ab, die durch Verdünnen der Mutterlösung mit Wasser quantitativ ausgefällt und auf der Nutsche abgesogen werden. Der so gewonnene Körper ist in allen Lösungsmitteln schwer löslich und lässt sich nur aus viel Alkohol in bronzeglänzenden Blättchen umkrystallisieren. Sein Schmelzpunkt (227°) ist wegen stark eintretender Zersetzung nicht scharf charakterisiert.

Neben der leichten Löslichkeit in verdünnten Alkalien und in Ammoniak, geht es sogar mit wässeriger Soda, allerdings in stark vermindertem Masse, in Lösung. Während die ammoniakalische Lösung auch in der Wärme kaum eine wesentliche Zersetzung erleidet, spaltet sich die Sodaalkalilösung nach kurzem Erwärmen, die Ätzkalilösung aber schon in der Kälte nach wenigen Minuten. Dabei ist wiederum neben der Bildung einer Pseudosäure als Erklärung für die Salzbildung ein Übergang der β-Phenylhydroxylaminform in die „Nitronform“ als Grund der leichten Spaltbarkeit durch Alkalien anzunehmen. Der Eintritt der Verseifung zeigt sich auch hier wieder, wie beim Isatin-β-Phenylhydroxylamin, durch Trübwerden der anfangs klaren, tiefroten Alkalilösung, wobei nach und nach flockige Aggregate ausgeschieden werden.

Durch Abfiltrieren und Umkrystallisieren dieser amorphen Produkte aus Alkohol erhält man wiederum das bei 36° schmelzende Azoxybenzol. Die andere Spaltungskomponente, das Nitro-Isatin, konnte leider nicht mehr rein nachgewiesen werden. Säuert man das alkalische Filtrat vom Azoxybenzol mit Salzsäure an, so fallen nur schmierige Produkte aus, die auch durch versuchte

Umkrystallisierungen aus Alkohol nicht in besser charakterisierter Form erhalten werden konnten. Da ja bei der Alkalispaltung intermediär β-Phenylhydroxylamin auftritt und dieses zur Bildung von Azoxybenzol teilweise zu Nitrosobenzol oxydiert werden muss, ist wahrscheinlich währenddessen das entstandene Para-Nitro-Isatin reduzierenden Einflüssen unterlegen.[1])

Analyse:

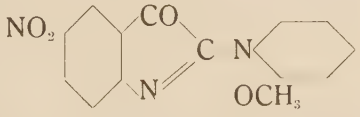
3,617 mgr Subst. gaben 7,893 mgr CO_2 und 1,07 mgr H_2O
0,1372 gr „ „ 17,9 ccm N (15°; 745 mm).
$C_{14}H_9O_4N_3$; Ber. C 59,36%; H 3,18%; N 14,80%.
Gef. C 59,53%; H 3,31%; N 14,90%.

2. Darstellung durch Kondensation von Para-Nitro-Isatin mit β-Phenylhydroxylamin.

Versetzt man eine heisse alkoholische Lösung von Para-Nitro-Isatin mit der berechneten Menge β-Phenylhydroxylamin, so nimmt die Lösung bald eine dunkelrotbraune Farbe an. Diese bildet wahrscheinlich das Kriterium der Anwesenheit eines Additionsproduktes, das noch während längerem Kochen beständig ist. Unter plötzlichem Aufsieden hellt sich die Lösung zusehends auf und scheidet eine Menge bronzefarbiger Kristallschüppchen ab, deren Identität mit dem obigen Nitroprodukt durch Schmelzpunkt, Mischungsschmelzpunkt und chemisches Verhalten bewiesen ist. Diese letztere Methode ist zur Darstellung des Körpers vorzuziehen.

Darstellung von Estern des Para-Nitro-Isatin-β-Phenylhydroxylamins.

Methylester des Para-Nitro-Isatin-β-Phenylhydroxylamins.



Der grossen Alkaliempfindlichkeit des Nitrokörpers wegen löste ich denselben in eiskalter 15%iger Natronlauge und gab dazu tropfenweise überschüssiges Dimethylsulfat. Solange das Kölbchen mit dem Reaktionsgemisch in der Kältemischung steht, kommt die Umsetzung nur durch häufiges Umschütteln langsam in Gang, nimmt man es hingegen einige Momente aus dem Kältebad, so

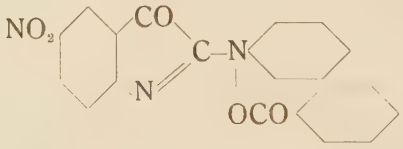
[1]) Vergleiche Helv. IV. 395 (1921).

beginnt sofort ein stürmisches Aufschäumen, das durch Eiswasserkühlung niedergedämmt werden kann. Während dieser Reaktion scheiden sich flockige Aggregate aus, die durch Abfiltrieren und Umkrystallisieren aus heissem Alkohol filzige Nadeln bilden. Die intensiv gelb leuchtenden Krystalle schmelzen unzersetzt bei 213°. Die ungemein schwere Spaltbarkeit durch Alkalien lässt auf normale Konstitution schliessen, sodass wir also den Ester als O-Ester ansprechen müssen.

Analyse:

0,2175 gr Subst. gaben 27,50 ccm N (17°; 732 mm).
$C_{15}H_{11}O_4N_3$; Ber. N 14,14 %.
Gef. N 14,05 %.

Benzoylester des Para-Nitro-Isatin-β-Phenylhydroxylamins.



Äquivalente Mengen wurden in Pyridinlösung zusammengerührt und eine Stunde stehen gelassen. Unter beträchtlicher Wärmeentwicklung vollzieht sich während dieser Zeit die gewünschte Kondensation. Das Reaktionsprodukt wird hierauf tüchtig mit verdünnter Salzsäure und Wasser gewaschen und aus heissem Alkohol umkrystallisiert. Auf diese Weise entsteht ein in wunderbaren gelben Nadeln krystallisierender Körper, der unzersetzt bei 203° schmilzt. Die schwere Alkalispaltbarkeit sowie seine Analyse stimmt gut mit seiner Formulierung als O-Benzoylester überein.

Analyse:

0,1917 gr Subst. gaben 19,3 ccm N (16°; 730 mm).
$C_{21}H_{13}O_5N_3$; Ber. N 10,85 %.
Gef. N 11,20 %.

Meta-Nitro-Isatin und seine Derivate.

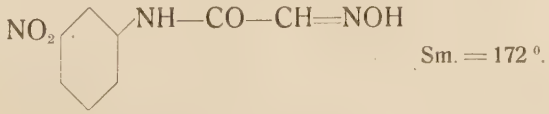
Aus dem im theoretischen Teil der vorliegenden Arbeit beschriebenen Gesichtspunkte wurde die Darstellung dieses Körpers nach zwei verschiedenen Methoden versucht.

Darstellungsversuch aus Meta-Nitro-Anilin nach Sandmeyer.[1])

1. Da für die Konstitution des Baeyerschen Para-Nitro-Isatins bis jetzt noch kein direkter Konstitutionsbeweis geliefert worden ist, versuchte ich auch, parallel mit den Syntheseversuchen des Meta-Nitro-Isatins, diesen Körper nach der vorliegenden Methode darzustellen.

a) Darstellung der Nitro-Isonitroso-Acetanilid-Zwischenprodukte: 450 Gramm der Raschig'schen Hydroxylaminsulfosäurelösung werden drei bis vier Stunden in einem Kolben über einem Babotrichter zum Sieden erhitzt und darnach mit 350 Gramm Wasser verdünnt. Zu dieser Lösung gibt man 16,5 Gramm Chloralhydrat, 14,7 Gramm Meta bezw. Para-Nitro-Anilin und lässt eine Stunde kochen. Damit die beiden Nitro-Aniline schneller zur Reaktion kommen und nicht längere Zeit als trockene Pulver auf der siedenden Hydroxylaminsulfosäurelösung schwimmen, verrührt man sie vor dem Zugeben mit wenig Wasser zu einem homogenen Brei. Nach einer Stunde ist alles mit gelblicher Farbe in Lösung gegangen. Die heisse Flüssigkeit wird von etwaigen festen, ungelösten Verunreinigungen durch Filtration getrennt und darauf in kaltem, fliessendem Wasser rasch abgekühlt. Unter Abscheidung einer grossen Masse gelber Produkte (Para-Derivate dunkelgelb, Meta-Derivate hellgelb) erdickt alles zu einem einheitlichen Krystallbrei, der durch Abnutschen und Auswaschen mit Wasser von der Mutterlauge getrennt werden kann. Die beiden so entstandenen Körper sind in Alkohol sehr gut löslich und lassen sich durch Verdünnen einer solchen Lösung mit Wasser leicht als analysenreines Krystallpulver gewinnen. Die Analysen der beiden Körper stimmen mit der Formulierung als:

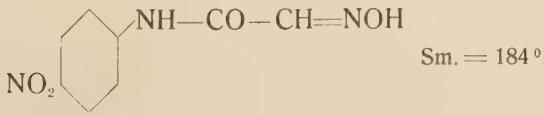
I. Meta-Nitro-Isonitroso-Acetanilid



Sm. = 172°.

und

II. Para-Nitro-Isonitroso-Acetanilid



Sm. = 184°.

überein.

[1]) Helvet. II. 238 (1919).

Analysen:

I. 0,1902 gr Subst. gaben 35,3 ccm N (25°; 739 mm).
$C_8H_7O_4N_3$; Ber. N 20,09 %.
Gef. N 20,01 %.

II. 0,1182 gr Subst. gaben 21,0 ccm N (14°; 738 mm).
$C_8H_7O_4N_3$; Ber. N 20,09 %.
Gef. N 20,19 %.

b) Versuche zur Kondensation der beiden Nitro-Isonitroso-Acetanilide zu den entsprechenden Nitro-Isatinen:

Genau den Vorschriften Sandmeyers folgend, löste ich entsprechende Mengen der beiden Körper in konz. Schwefelsäure und erwärmte langsam. Die anfangs gelbe Lösung ging langsam in Rot über, ohne aber bis gegen 100° die geringsten Reaktionserscheinungen zu zeigen. Hier setzt plötzlich eine momentane Reaktion ein, die trotz raschen Kühlens das Prüfthermometer bis über 120°—130° hinaufschnellen lässt. Gleichzeitig scheidet die Schwefelsäure kohlige Produkte aus, mit denen nichts weiteres anzufangen ist. Dass eine Reaktion stattgefunden hatte, war zweifellos. Doch ist während dieser wahrscheinlich die Nitro-Gruppe eliminiert worden, wobei stark oxydative Eingriffe das Molekül zerstörten. Vorsichtiger angestellte Versuche, oder längeres Erwärmen auf Temperaturen unter 100°, war entweder ohne Wirkung oder führte zum gleichen Resultate. In andern Kondensationsmitteln, wie Eisessig und Essigsäureanhydrid, traten ähnliche oder keine Reaktionserscheinungen zutage. Weitere Versuche wurden daher in dieser Richtung unterlassen.

Es ist auffallend, dass in der Abhandlung von Sandmeyer zwar die Darstellung einer Menge von halogenisierten und alkylierten Isatinen sich findet, man sucht aber vergebens nach der Methode zur Gewinnung von Nitroderivaten.

2. Darstellung des Meta-Nitro-Isatins durch geeignete Nitrierung von Isatin:

Unter dieser geeigneten Nitrierung verstehe ich das analoge Verfahren, Anilin in Gegenwart von viel Schwefelsäure und starker

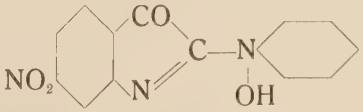
Salpetersäure in Meta-Stellung zu nitrieren.[1]) Ich stellte daher aus 200 Gramm konz. Schwefelsäure und 10 Gramm Isatin eine eisgekühlte Lösung dar und liess dazu aus einer Bürette tropfenweise 3,4 ccm konz. Salpetersäure (d = 1,5) fliessen. Durch häufiges Umschütteln und gutes Kühlen mit einem Kältegemisch wird dafür Sorge getragen, dass die Temperatur der Lösung 0° nicht viel übersteigt. Ist alle Säure zugegeben, so lässt man das Gefäss noch weitere drei bis vier Stunden in dem Kältebad stehen, um es erst dann auf gewöhnliche Temperatur anwärmen zu lassen. Sind etwa trotz dieser Vorsichtsmassregeln wenige harzige Knöllchen entstanden, so filtriert man die schwefelsaure Lösung durch Glaswolle. Die so gereinigte Lösung wird nun sehr langsam auf 1000 Gramm fein zerstossenes Eis gegossen, wobei man durch tüchtiges Rühren dafür Sorge trägt, dass keine harzigen Produkte entstehen. Unter diesen Bedingungen scheidet sich aus dem Eiswasser ein feines gelbes Krystallpulver ab, das rasch abgenutscht, mit Wasser nachgewaschen und auf dem Wasserbad getrocknet wird. Die Farbe dieses Körpers ist bedeutend heller als die des Para-Nitro-Isatins. Auch zeigt er gegen dieses durch Schmelzpunkt (244°) und Mischprobe totale Verschiedenheit.

Analyse:

0,1401 gr Subst. gaben 18,40 ccm N (17°; 728 mm).
$C_8H_4O_4N_2$; Ber. N 14,58 %.
Gef. N 14,52 %.

Aus diesen Daten sehen wir, dass das Isatin-Molekül ebenfalls um eine Nitrogruppe vergrössert worden ist. Unbekannt ist uns aber immer noch die Stellung der Nitrogruppe. (Ortsbestimmung folgt im letzten Kapitel der vorliegenden Arbeit.)

3. Meta-Nitro-Isatin-β-Phenylhydroxylamin.



Mit derselben Leichtigkeit, mit der sich Para-Nitro-Isatin sowie Isatin mit β-Phenylhydroxylamin vereinigen, kondensiert sich der oben dargestellte Nitrokörper mit diesem Reagens. Auch hier ist

[1]) *Noelting*, und *Collin*, Bd. 17, 268 (1884).
Groll, B. 19, 198 (1886)

eine in Alkohol leicht lösliche, intermediäre Additionsverbindung zu vermuten. Versetzt man nämlich eine zur vollständigen Lösung des Meta-Nitro-Isatins unzureichende Menge heissen Alkohols mit der berechneten Menge β-Phenylhydroxylamin, so geht alsbald alles mit tiefroter Farbe in Lösung. Diese Farbe ist mindestens noch zehn Minuten in siedendem Alkohol beständig und hellt erst auf, wenn das Endprodukt der Kondensation beginnt auszufallen. Dieser β-Phenylhydroxylaminkörper zeigt auffallende Ähnlichkeit mit dem Para-Nitro-Isatin-β-Phenylhydroxylamin. Einzig die Mischprobe, welche eine Depression von ca. 17° zeigt, lässt auf Ungleichheit mit diesem schliessen. Sein Schmelzpunkt (224°—227°) ist von dem des Para-Nitro-Isatin-β-Phenylhydroxylamins (227°) kaum zu unterscheiden. Aus Alkohol krystallisiert dieses Derivat in langen, feinen, braungelben Nadeln, die gegenüber dem in glänzenden, bronzefarbigen Schüppchen krystallisierenden Para-Nitro-Isatin-β-Phenylhydroxylamin matt glänzend aussehen und flaumweich anzufühlen sind. Die Löslichkeit in den verschiedenen chemischen Agenzien ist die ähnliche wie die des Para-Isomeren. Selbst gegenüber Alkalien, Ammoniak und Soda zeigen sich, ausser der schwach helleren Lösungsfarbe, kaum wesentliche Abweichungen. Bei der Alkalispaltung konnte auch hier, wie beim Para-Nitro-Isatin-β-Phenylhydroxylamin, nur Azoxybenzol scharf nachgewiesen werden.

Analyse:

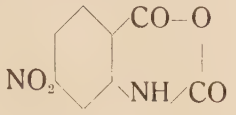
0,1046 gr Subst. gaben 13,3 ccm N (13°; 745 mm).
$C_8H_4O_4N_2$; Ber. N 14,80 %.
Gef. N 14,65 %.

Abbau der Nitro-Isatine und Konstitutionsbeweis derselben.

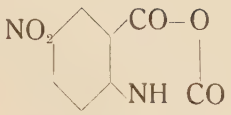
Da es mir nach Sandmeyers Verfahren nicht gelungen war, Nitro-Isatine synthetisch darzustellen und die Konstitution der von mir aus Isatin dargestellten Körper auf diesem Wege zu beweisen, versuchte ich das letztere durch oxydativen Abbau zu erreichen. Kolbe[1]) hat in seiner Arbeit über Isatosäuren den Weg gezeigt, um Isatin in die mit diesem in genetischem Zusammenhang stehende Anthranilsäure überzuführen. Ich versuchte daher, mit den ähnlichen Prinzipien die beiden Nitro-Isatine in die entsprechenden Anthranilsäuren überzuführen:

[1]) *Kolbe*, J. pr. 30. 84—86 (1884).

1. Meta- und Para-Nitro-Isatosäure:



Sm. = 242°—245°.



Sm. = 240°—243°.

Trägt man in eine ca. 70° warme konz. Eisessiglösung bezw. Suspension von Meta-Nitro-Isatin (Para-Nitro-Isatin) spatelweise die berechnete Menge Chromtrioxyd ein, so nimmt die braunrote Lösung unter oft heftigen Oxydationserscheinungen (sogar Feuererscheinungen in der Flüssigkeit) nach und nach die grüne Farbe der Chromiionen an. Diese heftigen Reaktionserscheinungen, die die Ausbeuten aber wesentlich verschlechtern, können durch striktes Beibehalten der vorgeschriebenen Temperatur und durch langsames Zugeben des Chromtrioxyds in kleinen Portionen leicht vermieden werden. Gleichzeitig scheidet die Reaktion einen gelben, sandigen Körper aus, der nach dem Erkalten der Lösung durch Verdünnen mit Wasser vollständig ausgefällt, abgenutscht, mit Wasser gewaschen und auf dem Wasserbade getrocknet wird. Durch Umkrystallisieren aus Eisessig, in dem er mässig löslich ist, bekommt man ihn als analysenreines Kristallpulver. Beide Körper, das Meta- und Para-Nitroderivat, schmelzen beinahe bei gleicher Temperatur (Meta-Körper 242°—245°; Para-Körper 240°—243°) und sind auch sonst ausser der Mischprobe, die eine enorme Depression von über 20° zeigt, kaum zu unterscheiden. Wenige Grade über ihre Schmelzpunkte erhitzt, schäumen beide auf und gehen unter Kohlensäure-Abspaltung in Nitro-Anthranilsäuren über, die aber auf diese Weise nur schwer von den harzigen Verunreinigungen getrennt werden können.

Analysen:

Meta-Nitro-Isatosäure.

0,2026 gr Subst. gaben 25,0 ccm N (25°; 745 mm).
$C_8H_4O_5N_2$; Ber. N 13,46 %.
Gef. N 13,34 %.

Para-Nitro-Isatosäure.

0,1663 gr Subst. gaben 20,2 ccm N (20°; 738 mm).
$C_8H_4O_5N_2$; Ber. N 13,46 %.
Gef. N 13,41 %.

2. Überführung der Nitro-Isatosäuren in Nitro-Anthranilsäuren.

Die gleiche Kohlensäureabspaltung kann auch durch mehrstündiges Kochen mit konz. Salzsäure, oder schneller mit konz. Barytlauge veranlasst werden, ohne dass dabei Verharzungen eintreten. Man erhält so bequem zwei Körper, die sich durch ihre Schmelzpunkte als Nitro-Anthranilsäuren identifizieren lassen. Leider liegen die beiden Schmelzpunkte der Meta-Nitro-Anthranilsäure (263°) und der Para-Nitro-Anthranilsäure (264°) so nahe bei einander, dass sie nicht als beweiskräftige Kriterien dienen können.

3. Acetylierungsversuche der beiden Nitro-Anthranilsäuren.

Da die Schmelzpunkte der beiden Nitro-Acetyl-Anthranilsäuren weit auseinander liegen, versuchte ich die beiden Aminosäuren mit Acetylchlorid in Pyridinlösung in ihre Acetylderivate überzuführen. Mit diesen beiden Agenzien war hingegen nur auf Meta-Nitro-Anthranilsäure in gewünschter Richtung einzuwirken. Mit Para-Nitro-Anthranilsäure hingegen liess sich eine Acetylierung der Aminogruppe nicht zu erzwingen.

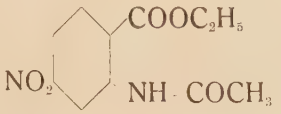
4. Meta-Nitro-Acetyl-Anthranilsäure

Diese Säure ist aber bedeutend einfacher und in quantitativer Ausbeute aus Meta-Nitro-Isatin darstellbar. Unternimmt man nämlich die Oxydation dieses Körpers mit Chromtrioxyd statt in Eisessig- in Essigsäure-Anhydridlösung, so bekommt man, ohne ein Zwischenprodukt fassen zu können, direkt die Meta-Nitro-Acetyl-Anthranilsäure. Leider zeigt das Para-Nitro-Isatin ein ähnliches Verhalten nicht. Die Versuchsbedingungen, die bei der Darstellung dieses Derivates innegehalten werden müssen, sind die gleichen, wie diejenigen, die bei der Synthese der Meta- und Para-Nitro-Isatosäure befolgt wurden. Nur verwendet man eben statt Eisessig Essigsäureanhydrid. Die Meta-Nitro-Acetyl-Anthranilsäure krystallisiert aus heissem Eisessig und Wasser in schönen blassgelben Nadeln.

Analyse:

3,402 mgr Subst. gaben 6,028 mgr CO_2 und 1,05 mgr H_2O
$C_9H_8C_5N_2$; Ber. C 48,21 %; H 3,57 %.
Gef. C 48,34 %; H 3,45 %.

Durch längeres Kochen dieser Säure mit absolutem Alkohol wird sie vollständig in ihren Aethylester übergeführt



Sm. = 110°.

5. Konstitutionsbeweis der Para-Nitro-Anthranilsäure.

Da die Para-Nitro-Anthranilsäure mit den von mir angewandten Mitteln nicht in ihr Acetylderivat überzuführen war, erbrachte ich ihren Konstitutionsbeweis durch Vergleich der Abbau-Para-Nitro-Anthranilsäure mit synthetischer Säure.[1]) Durch Schmelzpunkt, Mischprobe und Analyse ergab sich in allen Punkten vollständige Identität. Damit ist nun auch die Konstitution des Para-Nitro-Isatins bewiesen.

Analyse:

0,2102 gr Subst. gaben 0,3552 gr CO_2 und 0,0609 gr H_2O
0,1218 gr „ „ 16,8 ccm N (21°; 742 mm).
$C_{11}H_{12}O_5N_2$; Ber. C 46,15 %; H 3,21 %; N 15,38 %.
Gef. C 36,08 %; H 3,24 %; N 15,25 %.

[1]) *Rupe*, B. 30. I. 1097 (1897).

Anhang.

Reaktion von Isatin-β-Phenylhydroxylamin mit Essigsäureanhydrid.

Löst man Isatin-β-Phenylhydroxylamin in heissem Essigsäureanhydrid auf und erwärmt die Lösung noch einige Zeit auf ca. 100°, so beginnt eine spontane Reaktion, die das Lösungsmittel in beständigem Sieden erhält. Dabei hellt sich die anfänglich tiefrote Lösungsfarbe bis gegen hellgelb auf. Beim Abkühlen krystallisiert eine Menge prächtiger, weissgelber Nadeln aus. Aus heissem Alkohol umkrystallisiert, schmilzt der Köper unzersetzt bei 283°. Mit verdünnten Alkalien geht er spielend leicht in Lösung und kann daraus durch Ansäuern mit Salzsäure wieder unverändert zurückgewonnen werden. Durch 2—3stündiges Kochen dieser farblosen Alkalilösung scheidet sich daraus ein in langen seidenen, weissen Nadeln krystallisierter Körper aus. Im Filtrate konnte ich keine Essigsäure nachweisen. Der Mechanismus dieser Reaktion wurde nicht weiter untersucht.

Zusammenstellung der Resultate.

Neu dargestellt und beschrieben wurden folgende Verbindungen:

1. Isatin-β-Phenylhydroxylamin:
   a) aus Isatin + β-Phenylhydroxylamin.
   b) aus Isatinchlorid + β-Phenylhydroxylamin.
2. Ortho-Methyl-Isatin-β-Phenylhydroxylamin.
3. O-Methylester des Isatin-β-Phenylhydroxylamins.
4. N-Methylester des Isatin-β-Phenylhydroxylamins.
5. O-Acetylester des Isatin-β-Phenylhydroxylamins.
6. O-Benzoylester des Isatin-β-Phenylhydroxylamins.
7. O-Para-Nitro-Benzoylester des Isatin-β-Phenylhydroxylamins.
8. N-Chlorid des Isatin-β-Phenylhydroxylamins.
9. Bromid des Isatin-β-Phenylhydroxylamins.
10. Anilid des Pseudo-Indoxyls.
11. Semicarbazon desselben.
12. Nitrosokörper desselben.
13. Para-Nitro-Isonitroso-Acetanilid.
14. Meta-Nito-Isonitroso-Acetanilid.
15. Meta-Nitro-Isatin.
16. Meta-Nitro-Isatin-β-Phenylhydroxylamin.
17. Para-Nitro-Isatin-β-Phenylhydroxylamin:
   a) aus Nitro-Isatin + β-Phenylhydroxylamin,
   b) aus Isatin-β-Phenylhydroxylamin + Salpetersäure.
18. O-Methylester desselben.
19. O-Benzoylester desselben.
20. Meta-Nitro-Isatosäure.
21. Konstitutionsbeweis des Baeyer'schen Para-Nitro-Isatins.
22. Aufstellung einer neuen einfacheren Synthese der Meta-Nitro-Anthranilsäure.
23. Beweis der Umlagerung des Para-Nitro-Isatins und Para-Nitro-Isatin-β-Phenylhydroxylamins in Pseudosäuren bei Gegenwart von Alkalien.
24. Produkt der Einwirkung von Essigsäureanhydrid auf Isatin-β-Phenylhydroxylamin.

Vita.

Ich, Ernst Stöcklin, Sohn des Jakob Stöcklin, Landwirt, und der Susanna, geborene Fünfschilling, wurde am 4. Mai 1898 in Binningen, meinem Heimatorte geboren. Von hier aus besuchte ich die Basler Schulen und bestand dort an der obern Realschule im Herbst 1917 die Maturität. Seit dem Wintersemester 1917/18 bin ich an der Universität Basel immatrikuliert und studierte die Naturwissenschaften. Mein Hauptstudium galt der Chemie. Im Sommersemester 1919 bestand ich im organischen Institute das anorganisch- und physikalischchemische Vorexamen, nach weiteren drei Semestern im organischen Laboratorium das chemische Verbandsexamen. Auf Veranlassung meines verehrten Lehrers, Herrn Prof. Dr. H. Rupe, begann ich im Sommersemester 1921 die vorliegende Arbeit, welche ich im Sommersemester 1922 zu Ende führte. Es sei mir gestattet, auch an dieser Stelle Herrn Professor Dr. Rupe für seine Ratschläge, die er mir während der Ausarbeitung meines Themas gab, den besten Dank auszusprechen.

Während meiner Studienzeit besuchte ich die Vorlesungen und Praktika der Herren Professoren Bernoulli, Fichter, Hagenbach, Hecke, Kreis, Preiswerk, Rupe, Schmid, Veillon, Zickendraht.

Allen diesen Herren spreche ich ebenfalls meinen besten Dank aus.